

Artículo original

Relación entre el receptor soluble de interleucina-2 y sepsis neonatal

Dres. GABRIEL FERNANDEZ GALVEZ*, MARIELA RUOCCO*, MIRIAM CHECHE**, GERARDO HEAVEY* y RODOLFO RODRIGUEZ PRENNA**

RESUMEN

Introducción. Diversas citocinas actúan como mediadoras de la respuesta inmune específica. El receptor soluble de interleucina-2 (RSIL-2) es considerado un marcador de la activación del sistema inmune y el aumento de su concentración en un neonato con sospecha de sepsis podría apoyar el diagnóstico.

Objetivo. Determinar la relación entre el RSIL-2 y la sepsis neonatal y determinar si la elevación del nivel sérico de RSIL-2 tiene valor para el diagnóstico de sepsis.

Población y métodos. Estudio prospectivo en neonatos de término y de pretérmino con sospecha de sepsis internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Policlínico Neuquén de la Ciudad de Neuquén entre el 1 de abril de 1996 y el 31 de marzo de 1997. Se determinó la concentración del RSIL-2 con kit de ELISA (Immunotech) al ingreso al estudio. Se realizaron policultivos y estudios de laboratorio de rutina para el diagnóstico de sepsis. Se dividieron los pacientes en tres grupos: sepsis con cultivos + (Grupo 1), sepsis clínica (Grupo 2) y sin sepsis (Grupo 3). 2

Resultados. Se estudiaron 45 neonatos con sospecha de sepsis. En el grupo 1 (n 9) se observó una significativa elevación de los niveles séricos de RSIL-2 (media 13.810 pg/ml \pm 4.795), en comparación con el grupo 3 (n 20) con una media de 3.841 pg/ml (\pm 1.416) $p < 0,0001$. En el grupo 2 (n 16) el valor de RSIL-2 hallado fue significativamente mayor (media 7.584 pg/ml \pm 2.826) que en el grupo 3, $p < 0,0001$. La sensibilidad fue del 88% para el grupo 1 y del 81% para el grupo 2.

La especificidad fue del 90%. El valor predictivo de prueba (+) fue del 80% y el valor predictivo de prueba (-) fue del 94% comparando grupo 1 vs. grupo 3. Niveles de RSIL-2 > 5.600 pg/ml identificaron al 88% de los pacientes con sepsis y cultivo (+) y al 81% de los pacientes con sepsis clínica. El 90% de los pacientes con RSIL-2 < 5.600 pg/ml no tuvo sepsis.

Conclusiones. Se encontró una asociación entre la elevación del RSIL-2 y la sepsis neonatal. La determinación del RSIL-2 en la evaluación inicial de un paciente en estudio por sospecha de sepsis puede contribuir con el diagnóstico de sepsis neonatal.

Palabras clave: receptor soluble de interleucina-2 (RSIL-2), sepsis neonatal.

SUMMARY

Introduction. Different cytokines act as mediators of specific immune response. Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) is considered a marker of the activation of the immune system and its increase in a newborn with suspicion of sepsis could support the diagnosis.

Objective. To determine the relationship between sIL-2R and newborn sepsis, and also, to determine if the increase of sIL-2R serum level has a value for the diagnosis of sepsis.

Population & methods. A prospective study in preterm and term infants under sepsis suspicion, hospitalized in the UCIN of the Policlínico Neuquén in the city of Neuquén, between April 1st, 1996 and March 31st, 1997. sIL-2R concentration was determined with ELISA kit (Immunotech) when the study began. Blood, urine and cerebrospinal fluid cultures and routine lab studies were carried out for sepsis diagnosis. The patients were divided into 3 groups: sepsis with positive cultures (group 1), clinical sepsis (group 2) and without sepsis (group 3).

Results. Forty five newborns under sepsis suspicion were studied. In group 1 (n 9) a significant increase of sIL-2R seric levels was observed (mean 13,810 pg/ml \pm 4,795) compared to group 3 (n 20) with a mean of 3,841 pg/ml (\pm 1,416) $p < 0,0001$.

In group 2 (n 16), the sIL-2R value was significantly higher (mean 7,584 pg/ml \pm 2,826) than in group 3. The sensitivity was of 88% for group 1 and 81% for group 2.

Specificity was of 90%. Positive predictive value was of 80% and negative predictive value was of 94% comparing, group 1 vs. group 3. sIL-2R levels $> 5,600$ pg/ml identified 88% of patients with sepsis and positive culture, as well as 81% of patients with clinical sepsis. 90% of patients with sIL-2R $< 5,600$ pg/ml did not have sepsis.

Conclusions. An association was demonstrated between sIL-2R increase and newborn sepsis. sIL-2R determination in the initial evaluation of a patient under study for suspicion of sepsis can contribute to newborn sepsis diagnosis.

Key words: soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), neonatal sepsis.

INTRODUCCION

En muchos neonatos con sospecha de sepsis es difícil certificar el diagnóstico. Los cultivos no

siempre son positivos y algunos pacientes reciben tratamiento completo con antibióticos sin tener confirmado el diagnóstico de infección. Se han evaluado diversos indicadores bioquímicos que contribuyen al diagnóstico, estos incluyen: Proteína C reactiva (PCR), recuento de leucocitos y de neutrófilos, relación de neutrófilos inmaduros sobre totales y presencia de gra-nulaciones tóxicas

* Servicio de Pediatría y Neonatología.

** Servicio de Análisis Clínicos.

Policlínico Neuquén.

Correspondencia: Dr. Gabriel Fernández Gálvez. Córdoba 164 (8300) Neuquén.

en los neutrófilos.¹⁻² También existe interés en la determinación de citocinas como interleucina-6 (IL-6) y el Receptor Soluble de Interleucina-2 (RSIL-2) cuyos niveles séricos estarían aumentados en respuesta al proceso infeccioso.³⁻⁹ Estas citocinas actúan regulando la proliferación y diferenciación de los linfocitos y son mediadoras de la respuesta inmune específica. La interleucina-2 (IL-2) es la principal responsable de la proliferación de los linfocitos T. La IL-2 es secretada por las células T CD4 y en menor medida por células T CD8. La acción de la IL-2 sobre las células T está mediada por la unión a su receptor. Hay dos proteínas de superficie celular que se unen a la IL-2. El receptor a+ es un polipéptido de 55 KD que aparece tras la activación de la célula T y el b+ es un polipéptido de 70-75 KD.¹⁰⁻¹¹

El receptor de superficie celular para IL-2 después de la activación de los linfocitos T libera una forma soluble de receptor. Este RSIL-2 es una glicoproteína de 42 KD que puede medirse en suero de individuos normales.¹²⁻¹⁴ En recién nacidos de término sanos la concentración sérica media de RSIL-2 encontrada fue de 3281 pg/ml (± 759).¹⁵

Varios estudios¹⁶⁻¹⁹ afirman que los niveles de RSIL-2 se encuentran elevados en diferentes procesos infecciosos, incluyendo sepsis en recién nacidos pretérmino⁴ y shock séptico en niños mayores.¹⁰ Dado que el RSIL-2 es considerado un marcador de la actividad del sistema inmune, el aumento de su concentración en un neonato con sospecha de sepsis podría contribuir al diagnóstico de infección.

El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre el RSIL-2 y la sepsis neonatal y determinar si la elevación del nivel sérico de RSIL-2 tiene valor para el diagnóstico de sepsis.

POBLACION Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo en neonatos de término y de pretérmino con sospecha de sepsis, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) del Policlínico Neuquén de la Ciudad de Neuquén. El estudio fue realizado en el período comprendido entre el 1 de abril de 1996 y el 31 de marzo de 1997.

El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Policlínico Neuquén. El consentimiento familiar fue verbal, luego de detallar el trabajo y de mencionar que la extracción sanguínea para la determinación de RSIL-2 se haría como parte de la rutina del laboratorio.

Se incluyeron todos los pacientes con sospecha de sepsis al ingreso o durante su estadía en la UCIN. La sospecha de sepsis se planteó ante pacientes con factores de riesgo y signos clínicos o parámetros bioquímicos de infección.

Se consideraron factores de riesgo los siguientes:

- Ruptura de membranas mayor de 18 horas.
- Corioamnionitis.
- Taquicardia-Fiebre materna.
- Cultivo materno positivo para estreptococo grupo β (EGB).

Parámetros bioquímicos: PCR mayor de 6 mg %; más de 25.000 leucocitos después de las 24 horas de vida; granulaciones tóxicas de los neutrófilos, relación de neutrófilos inmaduros sobre totales mayor de 0,16; leucopenia menor de 5.000 leucocitos, recuento de neutrófilos $< 1.500 \text{ mm}^3$.

Los signos clínicos incluyeron:

dificultad respiratoria, tiraje, apneas, taquicardia, cianosis, taquipnea, llenado capilar > 3 seg, letargia, hipotonía, convulsiones, inestabilidad térmica, intolerancia o rechazo alimentario.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de sepsis que fueran derivados de otros centros y que estuvieran recibiendo tratamiento con antibióticos.

En todos los neonatos estudiados se determinó el recuento de leucocitos, fórmula leucocitaria y PCR. Se midió la concentración sérica del RSIL-2 al ingreso al estudio. Se solicitó Rx de tórax y se realizaron cultivos de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) y cultivos de superficie (periumbilical, conducto auditivo externo, fauces y perianal) para detectar colonización por estreptococo de grupo β y se indicó tratamiento con antibióticos. Además se registraron los siguientes datos: edad gestacional, peso de nacimiento, sexo y edad en días al ingreso al estudio.

Se definió como sepsis confirmada (grupo 1) la presencia de cultivos positivos en sangre, LCR o ambos y como sepsis clínica (grupo 2) al cuadro clínico compatible con cultivos negativos y presencia de dos o más de los siguientes datos de laboratorio:

- Recuento de leucocitos $< 5.000/\text{mm}^3$ o $> 25.000/\text{mm}^3$.
- Recuento de neutrófilos $< 1.500/\text{mm}^3$.
- Relación de neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales $\geq 0,16$ (NI/T).
- Proteína C reactiva $> 6 \text{ mg } \%$.
- Granulaciones tóxicas en los neutrófilos, con

requerimiento de tratamiento con antibióticos por un período de 7 a 10 días.

Sin sepsis o sepsis descartada (Grupo 3) se definió con cultivos negativos, evolución clínica favorable, datos de laboratorio normales y suspensión del tratamiento con antibióticos a las 72 horas del ingreso.

Determinación de RSIL-2: se recogieron 200 µl de sangre en tubos cónicos plásticos tipo Eppendorf con EDTA, siendo centrifugados durante 10 minutos a 3.000 gravedades antes de cumplirse una hora desde la recolección. El plasma fue almacenado a -20°C hasta el momento de ser procesado. La determinación del RSIL-2 se realizó con un análisis inmunoabsorbente ligado a enzima tipo sandwich (ELISA Sandwich), para el cual se utilizó un kit comercial: Immunotech (Francia) con límites de detección entre 210 y 16.800 pg/ml. Las soluciones patrón y las muestras fueron incubadas con el primer anticuerpo monoclonal anti-RSIL-2 adsorbido a una placa de microtitulación, en presencia de un segundo anticuerpo monoclonal anti-RSIL-2 marcado con fosfatasa alcalina. Después de la incubación se siguieron los pasos de lavado según técnica; se agregó el sustrato cromogénico (para nitrofenilfosfato) para medir la actividad enzimática unida a la placa. La lectura de intensidad de color se efectuó con lector de ELISA-Reader 331. Las muestras y las soluciones patrón fueron procesadas por duplicado y en forma simultánea. Las muestras fueron codificadas, por lo que el personal que las procesó no conocía los antecedentes ni el diagnóstico de los pacientes.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el software Epiinfo 6.3 y Excel de Microsoft. Para determinar el efecto de la sepsis sobre el RSIL-2 se realizó la prueba t de Student, entre los grupos 1 y 3 y adicionalmente entre los grupos 2 y 3. Se adoptó $\alpha=0,05$. También se compararon los valores de PCR, número de neutrófilos y leucocitos, relación inmaduros/totales, edad gestacional y peso de nacimiento. Además se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo de prueba positiva y valor predictivo de prueba negativa. Dado que no existe un valor patognomónico de

RSIL-2 se adoptó como valor de referencia para el análisis 5.600 pg/ml. Este criterio surge del valor medio entre el extremo superior del intervalo de confianza al 95% de la media de RSIL-2 del grupo 3 y el extremo inferior del intervalo de confianza del grupo 2 [(4.820 + 6.489)/2].

RESULTADOS

Se estudiaron 45 neonatos con sospecha de sepsis. Nueve pacientes (grupo 1) tuvieron cultivos positivos para los siguientes microorganismos: *Klebsiella pneumoniae*, dos; *Staphylococcus coagulasa* negativa, dos; *Candida albicans*, tres; *Escherichia coli*, uno y *Pseudomonas aeruginosa*, un paciente.

Dieciséis pacientes (grupo 2) tuvieron signos clínicos y/o bioquímicos de sepsis y recibieron tratamiento completo con antibióticos, pero los cultivos fueron negativos y veinte pacientes (grupo 3) no tuvieron sepsis. En la *Tabla 1* se observan las características de los pacientes estudiados.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al peso de nacimiento y la edad gestacional (*Tablas 2 y 3*).

En el *Gráfico 1* se observa la distribución de frecuencia de los valores séricos de RSIL-2 en pg/ml para los tres grupos. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el valor de RSIL-2 del grupo 1 (media 13.810 pg/ml \pm 4.795) en comparación con el grupo 3 (media 3.841 pg/ml \pm 1.416), $p < 0,0001$. También se observaron diferencias entre el número de leucocitos y de neutrófilos y en el valor de PCR (*Tabla 2*). El nivel sérico de RSIL-2 hallado en el grupo 2 fue significativamente mayor (media 7.584 pg/ml \pm 2.826) que en el grupo 3, $p < 0,0001$ (*Tabla 3*).

TABLA 1
Características de los pacientes estudiados

	Sepsis confirmada Grupo 1 (n 9) °C (DE)	Sepsis clínica Grupo 2 (n 16) °C (DE)	Sin sepsis Grupo 3 (n 20) °C (DE)
RSIL-2	13.810 (4.795)	7.584 (2.826)	3.841 (1.416)
PCR	9,38 (7,25)	3,19 (0,75)	4,8 (5,00)
Mediana y rango	9 (3-24)	3 (3-6)	3 (3-24)
Neutrófilos	19.020 (8.221)	13.670 (9.816)	10.600 (5.414)
Leucocitos	23.270 (8.659)	19.429 (11.939)	15.949 (6.532)
Neutróf. inmaduros/Totales	0,16 (0,09)	0,06 (0,04)	0,05 (0,05)
Mediana y rango	0,12 (0,02-0,33)	0,06 (0,01-0,14)	0,03 (0,01-0,25)
Peso de nacimiento	2.178 (1.053)	2.434 (708)	2.654 (956)
Edad gestacional	34,8 (3,87)	36,7 (4,3)	36,4 (3,18)

De los nueve pacientes con cultivos positivos, 8 tuvieron valores de RSIL-2 mayores a 5.600 pg/ml, sensibilidad 88%. De los veinte pacientes con cultivos negativos 18 tuvieron valores de RSIL-2 < 5.600 pg/ml, especificidad 90%. El valor predictivo de una prueba positiva >5.600 pg/ml fue del 80%. De los 10 pacientes con RSIL-2 >5.600 pg/ml, ocho tuvieron cultivos positivos. El valor predictivo de una prueba negativa fue del 94%. Dieciocho pacientes tuvieron

cultivos negativos de los diez y nueve que tuvieron RSIL-2 <5.600 pg/ml. En la *Tabla 4* se observan los criterios de validación entre el grupo 2 y el grupo 3.

DISCUSION

Se demostró una significativa elevación de los valores de RSIL-2 en los pacientes con sepsis y cultivos positivos, en comparación con los pacientes sin sepsis. También se demostró una elevación significativa del RSIL-2 en los pacientes con sepsis clínica (signos clínicos y/o bioquímicos de sepsis, con cultivos negativos), en comparación con el grupo de pacientes sin sepsis. Esto se correlaciona con la hipótesis planteada, confirmando que el aumento del nivel sérico de RSIL-2 secundario a la activación del sistema inmune en un neonato con sospecha de sepsis apoya el diagnóstico de infección sistémica. Si bien el número de pacientes estudiados no fue grande, la significativa asociación entre sepsis y niveles elevados de RSIL-2 avala la utilidad de esta determinación como parte del estudio para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Niveles de RSIL-2 >5.600 pg/ml identificaron al 88% de los neonatos con sepsis y cultivo (+) y al 81% de los pacientes con clínica de sepsis y cultivos (-).

Se encontraron niveles de RSIL-2 <5.600 pg/ml en el 90% de los pacientes sin sepsis en el presente estudio (especificidad 90%).

En un estudio realizado por Spear et al⁴ en prematuros con sospecha de sepsis, el RSIL-2 se elevó significativamente en el grupo con cultivos positivos (n 17) y permaneció elevado durante 7 días. En dicho estudio la sensibilidad del método fue del 71% y la especificidad del 100%; el valor predictivo de prueba positiva fue del 100% y el predictivo negativo, del 87%.

Otros investigadores demostraron elevación de distintas interleucinas en respuesta al proceso infeccioso. Buck et al³ encontraron elevación pre-

TABLA 2
Promedios de los parámetros bioquímicos en los RN con sepsis confirmada vs. sin sepsis

	Grupo 1 (n 9) °C (DE)	Grupo 3 (n 20) °C (DE)	p
RSIL-2	13.810 (4.795)	3.841 (1.416)	<0,0001
PCR	9,38 (7,25)	4,8 (5,00)	0,001
Mediana y rango	9 (3-24)	3 (3-24)	
Neutrófilos	19.020 (8.221)	10.600 (5.414)	0,003
Leucocitos	23.270 (8.659)	15.949 (6.532)	0,018
Neutróf. inmaduros/Totales	0,16 (0,09)	0,04 (0,05)	0,066
Mediana y rango	0,12 (0,02-0,33)	0,03 (0,01-0,25)	
Peso de nacimiento	2.178 (1.053)	2.654 (956)	0,236
Edad gestacional	34,8 (3,87)	36,4 (3,18)	0,259

TABLA 3
Comparación de variables bioquímicas, peso y EG de pacientes con sepsis muy probable vs. sin sepsis

	Grupo 2 (n 16) °C (DE)	Grupo 3 (n 20) °C (DE)	p
RSIL-2	7.584 (2.826)	3.841 (1.416)	<0,0001
PCR	3,19 (0,75)	4,8 (5,00)	0,211
Mediana y rango	3 (3-6)	3 (3-24)	
Neutrófilos	13.670 (9.816)	10.600 (5.414)	0,241
Leucocitos	19.429 (11.939)	15.949 (6.532)	0,274
Neutróf. inmaduros/Totales	0,06 (0,04)	0,05 (0,05)	0,412
Peso de nacimiento	2.434 (708)	2.654 (956)	0,443
Edad gestacional	36,7 (4,3)	36,4 (3,18)	0,788

TABLA 4
Sensibilidad, especificidad, valor predictivo de prueba (+) y (-)

	Grupo 1 vs. grupo 3	Grupo 2 vs. grupo 3
Sensibilidad	08/09=88%	13/16=81%
Especificidad	18/20=90%	18/20=90%
Predicción (+)	08/10=80%	13/15=86%
Predicción (8-)	18/19=94%	18/21=86%

coz de IL-6 en recién nacidos con sepsis, con una sensibilidad del 73% en el grupo de sepsis con cultivo positivo y del 87% en el grupo de sepsis clínica. Groll et al⁷ demostraron que los niveles plasmáticos de IL-6 se elevaron en neonatos con sepsis intranosocomial y que descendieron en respuesta al tratamiento con antibióticos.

En prematuros con sepsis y enterocolitis necrotizante, Harris et al⁸ encontraron niveles elevados de IL-6 y factor de necrosis tumoral, dentro de las primeras 48 horas de la evaluación inicial para sepsis.

Hasta el presente, el diagnóstico de sepsis en recién nacidos se realiza con cultivos positivos y determinados parámetros clínicos y de laboratorio que contribuyen al diagnóstico. En muchos casos, los cultivos son negativos porque las madres fueron medicadas con antibióticos antes del parto o por otros factores. En estos casos, sería de utilidad contar con una prueba de laboratorio que contribuyera al diagnóstico de sepsis. La significativa asociación entre sepsis neonatal y niveles elevados >5.600 pg/ml de RSIL-2 encontrada en el presente estudio permite afirmar que esta determinación puede tener un rol en la evaluación inicial de un paciente en estudio por sospecha de sepsis y puede contribuir con el diagnóstico de sepsis neonatal.

Agradecimientos

Se agradece al Ing. Renato Natali y a la Ing. María

Inés Urrutia por el apoyo brindado en el análisis estadístico. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Manroe BL, Weinbergag, Rosesfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. Reference values for neutrophilic cells. J Pediatr 1979; 95: 89-98.
2. Rodwell RL, Leslie AL, Tudenope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using an hematologic scoring system. J Pediatr 1988; 112: 761-767.
3. Buck CH, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleucina 6: un parámetro sensible para el diagnóstico precoz de infección bacteriana neonatal. Pediatrics 1994; 37: 13-17.
4. Spear ML, Stefano JL, Fawcett P, Proujansky R. Soluble interleukin-2 receptor as a predictor of neonatal sepsis. J Pediatr 1995; 126: 982-985.
5. Miller LC, Isa S, Lopreste G, Schaller JG, Dinarello ChA. Neonatal interleukin-1 β , interleukin-6 and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. J Pediatr 1990; 117: 961-965.
6. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee SLH, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. J Pediatr 1992; 120: 510-515.
7. Groll A, Meiser A, Weise M, Rettwitz-Volk W, Loewenich U, Gussetis E. Interleukin 6 as early mediator in neonatal sepsis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 495-496.
8. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1994; 124: 105-111.
9. Hack CE, De Groot ER, Felt Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Erejberg AJ, Thijs LG, Aardes LA. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. Blood 1989; 74: 1704-1710.
10. Abbas A, Lichtman A, Pober J. Inmunología celular y molecular. 2ª. Ed Madrid: Interamericana, 1995: 268-282.
11. Weis A. Fundamental Immunology En: Paul WE. Fundamental Immunology. New York: Raven Press Ltd, 1993: 467-496.

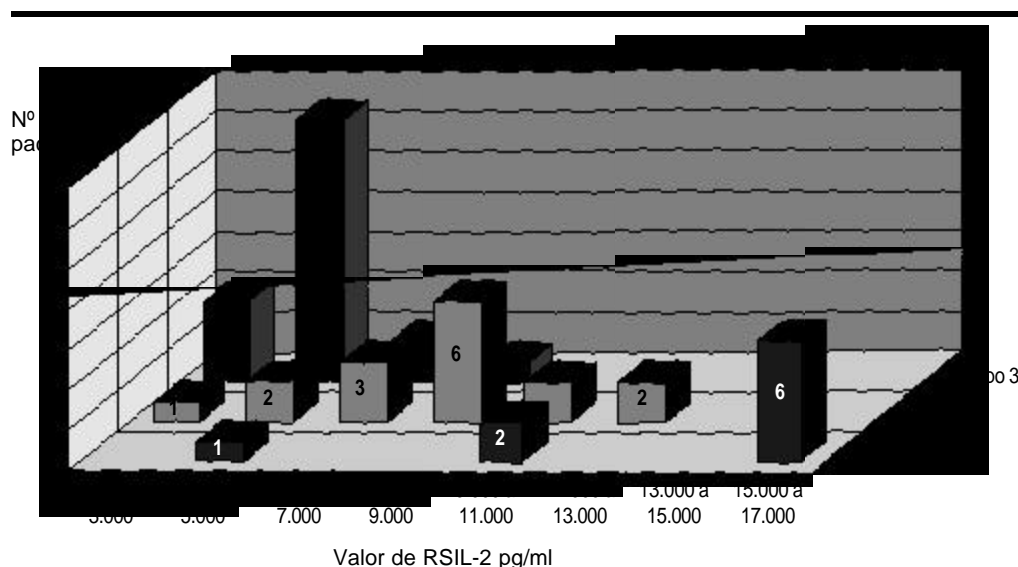


GRÁFICO 1

Distribución de la frecuencia de los valores RSIL-2 para los grupos 1, 2 y 3

12. Jones AC, Besley CR, Warner JO, Warner J. Variations in serum soluble IL-2 receptor concentration. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 5: 230-234.
13. Spear ML, Stefano JL, Fawcett P, Proujansky R. Interleukin-2 receptor levels in premature neonates. *Pediatr Res* 1991; 29: 235 A.
14. Chan KN, Phillips AD, Walker Smith JA, Mac Donald T. Serum interleukin-2 receptor in infants and young children. *Acta Pediatr* 1995; 84: 151-155.
15. Cheche M, Fernández Galvez G, Rodríguez Prenna R, Heavey G, Ruocco M. Valores de referencia del receptor soluble de interleucina-2 en recién nacidos de término. *Acta Bioquím Clin Latinoam* 1998; 32: 383-386.
16. Ito S, Abe Y, Kinomoto K, Saitoh T et al. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with marked elevation of serum soluble interleukin-2 receptor. *Intern Med* 1995; 34: 430-435.
17. Aviles-Ingles MJ, Contessoto C, Ontanon-Rodríguez J, García-Alonso A, Muro-Amador M, Canteras-Jordana M, Sánchez-Gascos F, Alvarez-López R. Serum soluble interleukin-2 receptor: a useful indicator of the clinical course in pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 130-135.
18. Rossi S, Schroeder T, Muth K, Hanto D, Munda R, Hariharan S, First MR, Ryckman F, Balistreri W. Serial monitoring of soluble interleukin-2 receptor as a rapid marker of Cytomegalovirus infection and response to antiviral therapy. *Clin Transplant* 1996; 10: 45-50.
19. Iwagaki H, Hiruta A, Iwadou H, Perdomo JA, Tanaka N, Orita K. Clinical value of soluble interleukin-2 receptor in infectious complications. *Acta Med Okayama* 1994; 48 (4): 225-226.
20. Delogu G, Casula MA, Mancini P, Tellan G, Signore L. Serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor for prediction of a shock state in Gram-negative sepsis. *J Crit Care* 1995; 10 (2): 64-71.

Las verdades más preciosas son los métodos.

NIETZCHE