

Sección latinoamericana. Región Cono Sur

Niveles plasmáticos de interleuquina-1 β e interleuquina-6 en recién nacidos con fiebre[#]

Dres. Rita de C. Silveira* y Renato S. Procianoy**

Resumen

Objetivo. Evaluar los niveles plasmáticos de IL-1 β e IL-6, con la finalidad de diferenciar la presencia o no de infección bacteriana en recién nacidos con fiebre.

Método. Durante el período de julio de 1995 a agosto de 1996 fue estudiada una cohorte de 117 recién nacidos, entre 0 y 5 días de vida, sin uso previo de antibioticoterapia y con alguna sospecha clínica de infección bacteriana.

Los recién nacidos con criterios definidos para sepsis constituyeron los recién nacidos infectados. Se definió fiebre como temperatura axilar mayor de 37,5° C en tres tomas independientes. Los pacientes fueron clasificados en cuatro grupos: Grupo 1: infectados y con fiebre; Grupo 2: infectados y sin fiebre; Grupo 3: no infectados y con fiebre; Grupo 4: no infectados y sin fiebre. Fueron obtenidos hemograma, recuento plaquetario, hemocultivo o cualquier otro cultivo, y niveles plasmáticos de IL-1 β e IL-6 antes del inicio de la terapia antimicrobiana.

Resultados. De los 117 recién nacidos estudiados había 66 con infección y 51 sin infección. La fiebre estaba presente en 45 (38,46%). Las medianas de la IL-1 β e IL-6 fueron significativamente superiores en los recién nacidos con fiebre que en los sin fiebre. Hubo diferencias significativas entre los grupos 1 y 2, 1 y 4, y 2 y 3 para IL-1 β . No hubo diferencia significativa entre los grupos 2 y 4, 1 y 3 para IL-1 β . En los recién nacidos sin infección y con fiebre, la misma ocurrió en ocho (72%) por exceso de calor y en apenas tres por deshidratación. Los grupos 1 y 2 y los grupos 3 y 4 no presentaron diferencias significativas en los niveles de IL-6. Hubo diferencias significativas en los niveles de IL-6 entre los grupos 1 y 3 y los grupos 1 y 4.

Conclusiones. IL-6 es un marcador de sepsis neonatal precoz. IL-1 β está relacionada con la respuesta febril del recién nacido independientemente de la presencia de infección bacteriana.

Palabras clave: recién nacido, fiebre, interleuquina-1 β , interleuquina-6.

Summary

Objective. To study plasma levels of IL-1 β and IL-6 in order to distinguish the presence of bacterial infection in newborn infants with fever.

Methods. A cohort of 117 newborns infants with postnatal age equal or less than 5 days, with no previous use of antibiotic therapy, and with clinical suspicion of bacterial infection was studied from July 1995 through August 1996. Those with definite criteria for sepsis were considered infected. Fever was defined as axillary temperature

equal or greater than 37,5° C in three independent measurements. The patients were classified in four different groups: Group 1: infected with fever; Group 2: infected without fever; Group 3: not infected with fever; Group 4: not infected without fever. Complete blood count, platelet count, blood or other fluid cultures, and plasmatic levels of IL-1 β and IL-6 were collected before the beginning of antibiotic therapy.

Results. Of the 117 newborn infants studied were 66 infected and 51 not infected. Fever was present in 45 (38,46%). The median values of IL-1 β and IL-6 were significantly higher in newborn infants with fever than in those with no fever. There were significant differences between groups 1 and 2, 1 and 4, and 2 and 3 for IL-1 β . There were no significant differences between groups 2 and 4, and 1 and 3 for IL-1 β . Eight (72%) newborn infants with no infection and no fever had environment heating, and three had dehydration. There were no differences in median IL-6 levels between groups 1 and 2, and 3 and 4. There were significant differences in the median IL-6 levels between groups 1 and 3, and 1 and 4.

Conclusions. IL-6 is a marker of early neonatal sepsis. IL-1 β is related to neonatal fever response independently of the presence of bacterial infection.

Key words: neonatal sepsis, interleukin-1 β , interleukin-6, fever.

Publicado en Jornal de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria (J Pediatr Rio J 1999; 75 [1]: 29-33).

* Master en Pediatría de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Neonatóloga del Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

** Profesor titular de Pediatría de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Jefe de la unidad de Neonatología del Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondencia: Dr. Renato S. Procianoy. Rua Tobias da Silva, 99/302. CEP 90570-020. Porto Alegre (RS), Brasil.

INTRODUCCION

La inestabilidad térmica es una de las manifestaciones más frecuentes de la sepsis neonatal precoz, aunque muchos recién nacidos (RN) pueden estar sépticos sin presentar alteraciones de la temperatura corporal.¹

Se observa sepsis bacteriana en 10% de los RN a término con fiebre (temperatura axilar $\geq 37,5^{\circ}$ C). La hipotermia es inespecífica en los primeros días de vida, pero cuando acompaña el cuadro de sepsis es indicativa de mayor gravedad.²⁻⁴ Las descripciones de sepsis neonatal son caracterizadas por el "shock frío". Los RN se describen como hipotérmicos, con piel de coloración marmórea, grisácea o moteada, con vasoconstricción periférica

y oliguria.³⁻⁶

La respuesta de fase aguda con lesión de tejido e inflamación produce fiebre. Muchas citoquinas están relacionadas en la regulación de la respuesta inmunológica y hematopoyética.^{7,8}

Recientemente se han estudiado IL-1 β e IL-6 como mediadores de respuesta de fase aguda en la sepsis neonatal. Promueven las síntesis hepáticas de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y la sustancia sérica amiloide A.^{9,12}

La IL-1 β es considerada un pirógeno endógeno, produciendo fiebre por la activación de receptores especializados localizados en el hipotálamo anterior, que estimulan la síntesis local de PGE₂ y metabolitos.¹³⁻¹⁵ Influyen también en la respuesta inmunológica y en la génesis de células productoras de anticuerpos y células T citotóxicas, pudiendo ocurrir hipotensión sistémica –en función de la capacidad de la IL-1 β en inducir fiebre–, síntesis de proteínas hepáticas de fase aguda y aumento de neutrófilos.¹⁶⁻¹⁸

La IL-1 β actúa como una señal auxiliar en la activación de células T, induce secreción de anticuerpos por las células B humanas y auxilia en la diferenciación de células T citotóxicas. En situaciones experimentales ha actuado como pirógeno endógeno, juntamente con IL-1 β .²²

El objetivo del presente estudio es evaluar los niveles plasmáticos de IL-1 β e IL-6 para diferenciar RN con fiebre debida a infección neonatal de aquéllos con fiebre de origen no infeccioso.

Pacientes y método

Fue realizado un estudio de cohorte controlado durante el período de julio de 1995 a agosto de 1996. Se llevó a cabo en la Unidad de Neonatología del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e incluyó todos los RN en los primeros cinco días de vida, sin uso previo de antibioticoterapia, en los cuales hubiese necesidad de muestras sanguíneas para exámenes de laboratorio.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y se solicitó consentimiento a los padres.

Los pacientes fueron clasificados según la necesidad de antibioticoterapia, resulta-

dos de hemocultivo y otros cultivos, en recién nacidos infectados y no infectados. Aquellos RN con criterios definidos para sepsis constituyeron los RN infectados. Los casos que no necesitaron antibioticoterapia para mejorar y no presentaron criterios clínicos para sepsis, constituyeron los RN no infectados.

Se consideró infección la presencia de bacterias patógenas en cultivos de secreción del organismo (hemocultivo, secreción de catéter umbilical, entre otros), o la presencia de uno o más signos de, por lo menos, tres categorías referidas a seguir o dos de estas categorías asociadas a uno o más factores de riesgo materno:

- Inestabilidad térmica.
- Apnea, bradipnea, gemidos, taquipnea, retracciones esternales o subcostales, aliento nasal y cianosis. Se consideró taquipnea la frecuencia respiratoria superior a 60 rpm y pausa respiratoria cuando la frecuencia respiratoria fue inferior a 30 rpm con cese instantáneo de la respiración.
- Hipotonía y convulsiones.
- Irritabilidad y letargia.
- Señales gastrointestinales como distensión abdominal, vómitos, residuales gástricos y rechazo del alimento.
- Ictericia idiopática.
- Palidez cutánea, piel fría y sudorosa, hipotensión y tiempo de relleno capilar superior a tres segundos.
- Señales de sangrado con cuadro clínico sugestivo de coagulación intravascular diseminada.
- Evaluación subjetiva: RN que “no parece estar bien”.

Los factores de riesgo materno considerados en el estudio fueron todos los hallazgos clínicos y de laboratorio de la historia materna y perinatal.

- Fiebre materna.
- Infección del tracto urinario sospechosa o comprobada.
- Infección del tracto genital, como corioamnionitis, líquido amniótico fétido, leucorrea, herpes genital, papiloma virus, fiebre periparto e hipertensión uterina.

Todos los RN fueron clasificados de acuerdo a la presencia de fiebre (temperatura axilar 37,5° C en tres momentos diferentes). Así fue posible distribuirlos en

cuatro grupos.

- Grupo 1: RN infectados y con fiebre.
- Grupo 2: RN infectados y sin fiebre.
- Grupo 3: RN no infectados y con fiebre.
- Grupo 4: RN no infectados y sin fiebre.

Los recién nacidos del grupo 3 presentaron fiebre por exceso de calor o por deshidratación. Se consideró exceso de calor cuando la temperatura corporal retornó a la normal, manteniéndose así sólo con el enfriamiento del paciente. El diagnóstico de deshidratación fue hecho por pérdida excesiva de peso y baja ingesta hídrica.

Se realizó hemograma, recuento plaquetario, hemocultivo o cualquier otro cultivo y niveles plasmáticos de IL-1 β e IL-6 de todos los RN antes del inicio de la terapia antimicrobiana.

Para la muestra se extrajo un máximo de 3,2 ml de sangre quedando un ml en frasco con EDTA para análisis de hemograma y recuento plaquetario; 1,2 ml en otro frasco conteniendo EDTA para análisis de las citoquinas y 1 ml para hemocultivo en medio aeróbico y anaeróbico. La sangre utilizada para dosificación de las citoquinas se centrifugó a 5.000 rpm y el plasma se congeló a -70° C, para posterior realización de los test en conjunto.

Los niveles plasmáticos de IL-1 β e IL-6 se determinaron por la técnica de enzoinmunoensayo (Quantikine Humean IL-1 β y Quantikine Humean IL-6. R & D Systems. Inc. MN. EE.UU.), y todos los test fueron realizados por duplicado.

Los resultados fueron analizados mediante los test de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. El nivel de significancia aceptado fue $p < 0,05$. Para la comparación entre gru-

pos se empleó la corrección de Bonferroni y, en este caso, fueron considerados significativos valores de $p < 0,01$.

RESULTADOS

En total integraron el estudio 117 RN (n), de los cuales 66 se presentaban con infección bacteriana y 51 sin infección. La fiebre estuvo presente en 38,46% de los RN estudiados (n= 45).

Analizados los valores de la mediana para IL-1 β en los RN con fiebre, se obtuvieron niveles de 53,1767 pg/ml y en los RN sin fiebre, la mediana fue 5,7971 pg/ml; así, los niveles de IL-1 β fueron significativamente más elevados en los RN con fiebre ($p = 0,001$).

Los niveles plasmáticos de IL-6 en los RN con fiebre presentaron una mediana de 557,8006 pg/ml y en los sin fiebre el valor de la mediana fue 217,6999 pg/ml. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,0401$).

Con el fin de diferenciar a través del análisis de las citoquinas IL-1 β e IL-6 la fiebre causada por infección de aquella originada por otras causas, los RN se distribuyeron en los cuatro grupos ya mencionados:

- Grupo 1: RN infectados y con fiebre (n= 34).
- Grupo 2: RN infectados y sin fiebre (n= 32).
- Grupo 3: RN no infectados y con fiebre (n= 11).
- Grupo 4: RN no infectados y sin fiebre (n= 40).

Los cuatro grupos presentaron valores medios de peso de nacimiento y edad gestacional estadísticamente semejantes, así como las medianas de índices de Apgar

TABLA 1. Datos clínicos y de laboratorio de los recién nacidos estudiados.

| | Grupo 1 Infectados con fiebre | Grupo 2 Infectados sin fiebre | Grupo 3 No infectados con fiebre | Grupo 4 No infectados sin fiebre |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| n | 34 | 32 | 11 | 40 |
| Peso de nacimiento (gramos) | 2.924 \pm 854 | 2.836 \pm 826 | 3.143 \pm 638 | 3.203 \pm 597 |
| Edad gestacional (semanas) | 37,4 \pm 4,2 | 36,2 \pm 3,2 | 38,2 \pm 2,1 | 39,1 \pm 1,5 |
| Índice de Apgar 5° minuto | 9 (3-10) | 9 (4-10) | 9 (7-10) | 9 (6-10) |
| IL-6 (pg/ml) | 128,6 (23,7-3.000) | 56,2 (14,4-3.000) | 32,2 (3,6-91,2) | 42,2 (1,1-153,7) |
| IL-1 β (pg/ml) | 8,2 (1,6-1.270) | 2,9 (0,5-19,1) | 13,2 (2,8-35,7) | 5,4 (0,9-32,2) |

Valores expresados en media \pm desvío estándar y mediana (variación).

(Tabla 1).

- Para IL-6:
 - $p < 0,001$ en comparación entre los grupos 1 y 3; 1 y 4.
 - $p < 0,003$ en comparación entre los grupos 2 y 3.
- Para IL-1 β :
 - $p < 0,001$ en comparación entre los grupos 1 y 2; 2 y 3.
 - $p < 0,002$ en comparación entre los grupos 1 y 4.
 - $p < 0,01$ en comparación entre los grupos 3 y 4.

Test estadístico: corrección de Bonferroni.

La comparación múltiple entre medianas en los cuatro grupos, utilizándose el test de Kruskal-Wallis, evidenció diferencia significativa ($p < 0,0001$), tanto como para IL-1 β como IL-6. Las medianas obtenidas para IL-1 β e IL-6 se muestran en la Tabla 1. Fue necesario utilizar la corrección de Bonferroni para comparar los cuatro grupos entre sí, y con eso detectar los grupos en que los niveles de IL-1 β eran diferentes y significativos.

La diferencia entre el grupo 1 y el grupo 2 en los niveles plasmáticos de IL-1 β fue significativa ($p < 0,0001$). Ambos grupos eran de RN infectados, aún así en el grupo 2 los niveles de mediana para IL-1 β fueron tan bajos como 2,9 pg/ml. También en el grupo 1, RN infectados y con fiebre (IL-1 β = 8,2 pg/ml), los niveles de IL-1 β fueron significativamente más elevados que en el grupo 4 (RN infectados y sin fiebre). Entre los grupos 2 y 3 hubo diferencia significativa en los niveles plasmáticos de IL-1 β , siendo más elevados en los RN no infectados y con fiebre ($p = 0,0009$). En estos RN (grupo 3) la fiebre estuvo presente en 72% ($n = 8$) de la muestra por exceso de calor, tratándose de RN que presentaron temperatura axilar $\bullet 37^{\circ}C$ en tres tomas independientes debida al exceso de ropa. En apenas tres RN la fiebre ocurrió por deshidratación. No se observó diferencia significativa en los valores medianos de IL-1 β al comparar los grupos 2 y 4 entre sí ($p = 0,2386$). De la misma manera, no se demostró esta diferencia entre los grupos 1 y 3 ($p = 0,7714$).

Los RN infectados y con fiebre (grupo 1) tuvieron la mediana más elevada de IL-6

(IL-6 = 128,6 pg/ml), seguidos por el grupo 2 cuya mediana de IL-6 fue 56,2 pg/ml; la comparación entre estos dos grupos no evidenció diferencias significativas ($p = 0,0503$). La diferencia quedó demostrada entre los grupos 1 y 3 ($p = 0,0001$) y los grupos 1 y 4 ($p < 0,0001$). Por lo tanto, al comparar RN infectados y con fiebre (grupo 1) con RN no infectados, tanto en la presencia como en la ausencia de fiebre, hay diferencias significativas en los niveles de IL-6. Al aplicar la corrección de Bonferroni para comparar el grupo 1 y el 2, se obtuvo ($p = 0,0503$), no siendo significativo. Los grupos 3 y 4 tampoco demostraron diferencia significativa ($p = 0,1378$).

DISCUSION

El comportamiento de las IL-1 β e IL-6 se diferenció en algunos aspectos cuando fueron analizados sus niveles plasmáticos en RN con y sin infección bacteriana y en la presencia de fiebre.

La IL-1 β es conocida como la citoquina más pirogénica.⁸ Nuestros hallazgos fueron comparables a los de la literatura.^{12,15,21} Los niveles plasmáticos de IL-1 β fueron más elevados en el grupo 3, constituido por RN no infectados y con fiebre. Observamos diferencias significativas entre no infectados con fiebre y sin fiebre. Los RN infectados con fiebre tuvieron niveles de IL-1 β más elevados que los RN infectados y sin fiebre, siendo la diferencia significativa. Al comparar RN infectados con fiebre (grupo 1) y RN no infectados con fiebre (grupo 3), no hubo diferencias significativas. Lo mismo ocurrió cuando comparamos los grupos 2 y 4, o sea, para IL-1 β es la variable fiebre la que básicamente diferencia los grupos, la presencia de infección es coadyuvante. Además encontramos niveles plasmáticos de IL-1 β muy bajos, especialmente cuando los comparamos con los encontrados en adultos, posiblemente porque los monocitos de RN producen IL-1 β en concentraciones menores que los de los adultos. Al utilizar los test de corrección de Bonferroni para la comparación entre dos grupos, debemos ser rigurosos y aceptar como significativos solamente valores de $p < 0,01$.

La IL-6 fue particularmente más elevada en los RN sépticos, independientemente de la respuesta febril. No se observó

diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 1 y 2, ambos constituidos por RN infectados, y en el grupo 2 los RN no presentaban fiebre. Otro hallazgo importante fue la comparación entre RN no infectados con o sin fiebre (grupo 3 y 4); en este caso tampoco fue observada diferencia significativa en los valores de IL-6. La comparación entre los RN infectados con fiebre y RN no infectados y sin fiebre mostró diferencias significativas: tuvimos valores de mediana para IL-6 en el grupo 1 de 128,6 pg/ml y en el grupo 4 la mediana para IL-6 fue 42,2 pg/ml. Estos resultados son comparables a los de la literatura, que se refieren a la IL-6 como una citoquina característicamente relacionada con sepsis neonatal precoz.

En estudios prospectivos, fue demostrado que la IL-6 es un marcador muy precoz en el diagnóstico de infección bacteriana neonatal, elevándose varias horas antes del aumento de las concentraciones de PCR, además de presentar buena especificación y sensibilidad como marcador de infección.^{28,30}

Lencki y colaboradores sugirieron que los niveles plasmáticos de IL-6 en la sangre del cordón umbilical podrían ser útiles en la identificación de neonatos de riesgo para sepsis neonatal precoz.³¹

La IL-6 y la respuesta febril están relacionadas con su función de factor estimulante del hepatocito, induciendo de esta forma la producción de proteínas de fase aguda y de otras citoquinas como la IL-1 β .

Por lo tanto, la IL-6 es un excelente marcador de sepsis neonatal precoz, siendo característicamente más elevada en los RN infectados. Pero la IL-1 β está más relacionada a la respuesta febril del RN, encontrándose niveles plasmáticos elevados de IL-1 β en presencia de fiebre, aún en los RN que no presentan infección bacteriana. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the fetus & newborn infant. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
2. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. Clin Perinatol 1991; 18:361-81.
3. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. Pediatr Clin North Am 1997; 44:179-86.
4. Cabal LA, Siassi B, Cristofani C. Cardiovascular changes in infants with b-hemolytic Streptococcus sepsis. Crit Care Med 1990; 18:715-8.
5. Payne NE, Burke BB, Day DL. Correlation of clinical and pathologic findings in early onset neonatal group B streptococcal infection with disease severity and prediction of outcome. Pediatr Inf Dis J 1988; 7:836-47.
6. Quirante J, Ceballos R, Cassady G. Group B β -hemolytic streptococcal infection in the newborn. Am J Dis Child 1974; 128:659-65.
7. Cohen MC, Cohen S. Cytokine function. A study in biologic diversity (review article). AJCP 1996; 105:589-98.
8. Dinarello CA, Wolf SH. Molecular basis of fever in humans. Am J Med 1982; 72:799-806.
9. Kishimoto T. The biology of interleukin-6 (review article). Blood 1989; 74:1-10.
10. De Bont ESJM, De Leij FM, Okken A, Baarsma R, Kimpen JLL. Increased plasma concentrations of interleukin-1 receptor antagonist in neonatal sepsis. Pediatr Res 1995; 37:626-9.
11. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Mitchie HR, Stanford GG, Van Der Meer JWM et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. J Infect Dis 1990; 161:79-84.
12. De Bont ESJM, Martens A, Van Raan J, Samson G, Fetterw PF, Okken A et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. Pediatr Res 1993; 33:380-4.
13. Atkins E. Fever: the old and the new. J Infect Dis 1984; 3:339-46.
14. Dinarello CA, Sharber M, Kent EF Jr., Wolff SM. Production of leukocyte pyrogen from phagocytes of neonates. J Infect Dis 1981; 144:337-42.
15. Srugo I, Berger A, Lapidot Z, Katz R, Pollak S. Interleukin-1 secretion by blood monocytes of septic premature infants. Infection 1991; 19:150-4.
16. Atici A, Satar M, Alparsian N. Serum interleukin-1 β in neonatal sepsis. Acta Pediatr 1996; 85:371-4.
17. Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines. N Engl J Med 1987; 317:940-5.
18. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 1991; 77:1627-52.
19. Baley JE, Stork EK, Warketin PI, Shurin SB. Neonatal neutropenia: clinical manifestations, cause and outcome. Am J Dis Child 1988; 142:1161-5.
20. Takia Y, Wong GG, Clark SC, Burakoff SJ, Herrmann SH. B cell stimulatory factor-2 is involved in the differentiation of cytotoxic T-lymphocytes. J Immunol 1988; 140:508-12.
21. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, Banks R, Bailey CC, Whitcher JT. Interleukin-6 and its relationship to C-Reactive Protein and fever in children with febrile neutropenia. J Infect Dis 1992; 165:886-90.
22. Rothwell NJ. Mechanism of the pyrogenic actions of cytokines. Eur Cytokine Network 1990; 1:211-3.
23. Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Mitchie HR, Stanford GG, Van Der Meer et al. Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. J Infect Dis 1990; 161:79-84.
24. Girardin E, Grau Ge, Dayer JM, Roux-Lombard P. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. N Engl J Med 1988; 319:397-401.
25. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in

- plasma from patients with meningococcal septic shock, association between interleukin-6, interleukin-1 and fatal outcome. *J Exp Med* 1989; 169:333-8.
26. Miller LC, Isa S, Lopreste G, Schaller JG, Dinarello CA. Neonatal interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production. *J Pediatr* 1990; 117:961-5.
 27. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costarino AT, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120:510-5.
 28. Groll AH, Meiser A, Weise M, Rettwitz-Volk W, Von Loewenich V, Gussetis ES. Interleukin-6 as early mediator in the neonatal sepsis. *Pediatr Inf Dis J* 1992; 11:496-8.
 29. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93:54-8.
 30. Castell JV, Geiger T, Gross V. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6/hepatocyte stimulating factor in the rat. *Eur J Biochem* 1988; 177:357-61.
 31. Lencki SG, Mancilla MD, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin-6 levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1345-9.