

Original

Niveles normales de interleucinas 6 y 8 en suero y orina de niños sanos asintomáticos

J.M. MARUGÁN MIGUELSANZ, M.A. SUÁREZ RODRÍGUEZ, L.M. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ,
J.M. GARCÍA RUIZ DE MORALES*

*Servicio de Pediatría. *Sección de Inmunología. Hospital de León*

RESUMEN

Introducción: La infección urinaria es una patología muy frecuente en niños, y su diagnóstico y tratamiento precoces dependen de la sospecha clínica y la aplicación de parámetros analíticos. Algunas citocinas han despertado un gran interés en este terreno.

Objetivo: Conocer los niveles de las interleucinas (IL) 6 y 8 en sangre y orina en niños sanos, y establecer el rango de normalidad de nuestro laboratorio.

Material y métodos: Estudio observacional transversal, descriptivo y analítico, en niños sanos sin infección urinaria. Se analizan las variables sexo, edad, niño mayor o menor de 1 año, y nivel de IL 6 y 8 en sangre y orina (mediante ELISA). Se calcula la estadística básica de las variables cuantitativas. La comparación entre muestras independientes se llevó a cabo con el test U de Mann-Whitney, y la correlación entre las mismas con el test de Pearson. Se consideró un error alfa del 5% (SPSS 9.0). El límite superior de normalidad de las IL se estableció en la media más 2 desviaciones estándar (95% de la población).

Resultados: Estudiamos 52 niños (40 varones, 76,92%) con una edad media de 51,31 + 47,98 meses (1-149 meses), sin diferencias en su distribución por sexo y grupos de edad

inferior o superior a un año. Los niveles medios de IL (e intervalo de confianza IC: 95%), y el límite superior de la normalidad, fueron respectivamente, para IL-6 suero: 0,49 (IC: 0-1,05), y 3,95 pg/mL; IL-6 orina: 0,17 (IC: 0-0,51), 1,83 pg/mL; IL-8 suero: 136,66 (IC: 0,74-272,58), 974,58 pg/mL; IL-8 orina: 47,23 (14,71-79,75), 242,39 pg/mL. No hubo diferencias entre ambos sexos ni grupos de edad, salvo niveles medios de IL-8 urinaria más elevados en menores de 1 año, con una correlación negativa entre dicha variable y edad ($p < 0,05$). Asimismo, existe una correlación positiva y muy significativa de IL-6 y 8 en orina ($p < 0,001$) y de IL-8 entre suero y orina ($p < 0,01$).

Conclusiones: En niños sanos, no se observaron diferencias según sexos en los niveles de IL-6 y 8, pero la producción de IL-8 en orina es mayor en niños más pequeños. A diferencia de la IL-6, se detectan niveles significativos de IL-8 en suero y orina de niños sanos, cuestionando su validez en el diagnóstico de infección. Finalmente, existe en condiciones normales una excelente correlación entre IL-6 y 8 en orina.

Palabras clave: Interleucina 6; Interleucina 8; Sangre; Orina; Niños normales.

Correspondencia: Dr. José Manuel Marugán. Servicio de Pediatría. Hospital de León. Altos de Nava s/n. 24008 León.
Correo electrónico: jmmarugan@usuarios.retecal.es
Recibido: Junio 2005. *Aceptado:* Junio 2005

© 2005 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

ABSTRACT

Objective: To determine the interleukins (IL) 6 and 8 levels in serum and urine in the healthy pediatric population, and to establish our laboratory reference values, with the purpose of subsequently to apply this determination to diagnosis of urinary tract infection.

Material and methods: Observational, transversal, descriptive and analytical study, in healthy children without urinary tract infection. We analyse the following variables: sex, age, to be oldest or youngest than 1 year, and IL-6 and IL-8 levels in serum and urine (ELISA). We evaluate the basic statistics for quantitative variables. It compares the independent samples by means of Mann-Whitney U test, and its correlation with the Pearson test. We consider an alpha-error of 5% (SPSS 9.0). The upper limit of normality was established in two standard deviation more than the mean (95% of population).

Results: We have studied 52 children (40 males, 76.92%). The mean of age was 51.31 ± 47.98 months (1-149 months), and it didn't have differences according to sex, or to be oldest and youngest than 1 year of age. The mean values of IL (and confidence interval IC: 95%), and the upper limit of normality, respectively were for serum IL-6: 0.49 (IC: 0-1.05), and 3.95 pg/mL; urine IL-6: 0.17 (IC: 0-0.51), 1.83 pg/mL; serum IL-8: 136.66 (IC: 0.74-272.58), 974.58 pg/mL; and urine IL-8: 47.23 (14.71-79.75), 242.39 pg/mL. It didn't have differences neither between both sex nor age groups, except urine IL-8 mean levels greater in youngest of 1 year of age, with a negative correlation between this variable and age ($p < 0.05$). Moreover, it exists a positive and very significant correlation of urine IL-6 and 8 ($p < 0.001$), and serum and urine IL-8 ($p < 0.01$).

Conclusions: In healthy pediatric population, it didn't observe differences according to sex in IL-6 and IL-8 levels, but the urine IL-8 production is greater in more little children. It observe significant serum and urine IL-8 levels in healthy children, making questionable its validity in urinary tract infection diagnosis. Finally, it exists an excellent correlation between urinary IL-6 and IL-8 in normal conditions.

Key words: Interleukin 6; Interleukin 8; Serum; Urine; Healthy children.

INTRODUCCIÓN

Existe una creciente preocupación por la búsqueda de parámetros clínicos o analíticos que permitan la detección más precoz de la infección, y que sean aplicables a la práctica clínica para mejorar el pronóstico de la misma. La infección urinaria (ITU) constituye el motivo más frecuente de consulta en relación con el aparato urinario en la infancia⁽¹⁾. Su confirmación definitiva vendrá determinada por el resultado del urinocultivo⁽²⁾, y el alcance o nivel de la misma (infección del tracto urinario, o bien pielonefritis aguda) mediante la gammagrafía renal con DMSA⁽²⁻⁵⁾. Pero mucho antes debemos sospechar su existencia a través de signos y síntomas clínicos y distintos parámetros analíticos, que nos permitan tomar decisiones terapéuticas, ya que su diagnóstico precoz puede condicionar la evolución clínica e incluso la aparición o no de secuelas renales.

Las citocinas, como mediadoras de la inmunidad natural, han despertado un gran interés en este terreno. Son proteínas que intervienen en la diferenciación y maduración de las células del sistema inmune, contribuyendo a la comunicación entre ellas y, en algunos casos, ejercen funciones efectoras directas⁽⁶⁾. Se ha descrito un gran número de citocinas, que son sintetizadas localmente en respuesta a procesos inflamatorios⁽⁷⁻¹¹⁾ o infecciosos⁽¹²⁻¹⁶⁾. La determinación de citocinas con fines diagnósticos, especialmente de las interleucinas (IL) 6 y 8, se ha extendido también al estudio de la patología renal, infecciosa o no^(7,17), tras conocer su producción en el riñón en respuesta a otras proteínas inductoras de su síntesis⁽¹⁸⁻²⁶⁾. Así, se han detectado elevaciones de las IL 6 y 8 en suero y orina de pacientes con infección urinaria⁽²⁷⁻³⁰⁾, lo que podría convertirlas en un marcador diagnóstico útil en la clínica añadidos a los medios habituales de diagnóstico.

La IL-6 contribuye, entre otras acciones, a la maduración de células B activas hacia células productoras de anticuerpos, y favorece la expresión de distintas proteínas de fase aguda, como el fibrinógeno, la α_1 -antitripsina y la PCR⁽³¹⁻³⁴⁾. La IL-8 es un potente factor quimiotáctico y activador de los neutrófilos, e interviene también en la activación de linfocitos y basófilos^(35,36). Ambas han sido implicadas en procesos infecciosos de diversa naturaleza, y pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico precoz de patología infecciosa neonatal⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Dicha elevación de distintas IL en orina podría traducir una producción local en el tracto urinario o riñón, o bien reflejar una producción a nivel sistémico, en el caso de infecciones urinarias complicadas con bacteriemia o septicemia. Su estudio simultáneo en sangre y orina y el análisis de su correlación podría aportar datos a este respecto.

Pero es imprescindible, como paso previo, conocer su comportamiento en niños sanos de diferentes edades y sexos, y describir el rango de normalidad para nuestro laboratorio, que nos permita calcular, en un segundo paso, la validez de la técnica en el diagnóstico de la patología infecciosa urinaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente aportación se encuadra dentro de un estudio prospectivo, de 22 meses de duración, realizado en niños con infección urinaria ingresados en el Servicio de Pediatría del Hospital de León, para valorar la utilidad diagnóstica de las interleucinas 6 y 8 en sangre y orina, en el diagnóstico de infección urinaria, de pielonefritis aguda, y en este último caso, en la predicción de secuelas renales⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Con fines comparativos futuros se estableció un grupo control de 52 niños sanos entre 0 y 14 años, sin antecedentes nefrourológicos, y que no presentaban patología infecciosa, inflamatoria, inmunológica ni alérgica conocidas en el momento de su inclusión en el estudio. 31 de ellos fueron captados en el estudio preoperatorio, tras ingreso programado para cirugía general y urológica (básicamente hernia inguinal y fimosis) (59,6%) y 21 (40,4%) de las consultas externas de pediatría por problemas ortopédicos (revisión por sospecha de displasia de caderas).

A todos los niños se les recogió, previo consentimiento verbal, sangre y orina, aunque no en todos los casos pudo realizarse la determinación de IL en ambas muestras, por problemas técnicos. Se realizó sistemático y sedimento urinario por procedimientos habituales, y urinocultivo en todos los casos. Sólo se incluyó a los niños con sistemático y sedimento de orina normales, en ausencia de leucocituria (<8 leucocitos/campo), hematuria (<6 hematíes/campo), bacteriuria (presencia significativa de gérmenes) y/o nitrituria⁽⁴⁴⁾, y con urinocultivo negativo.

Las variables estudiadas fueron: la edad (meses), así como edad inferior o superior a 12 meses, sexo, e IL-6 y 8 en suero y orina.

La recogida de orina se realizó con bolsa en los que no habían alcanzado la continencia y por micción directa en el resto. La orina para estudio de IL fue congelada a -80° hasta su determinación analítica. La sangre fue extraída en vena periférica en ayunas y, tras centrifugación de la misma, se procedió a la separación del suero y congelación de varias alícuotas a -80° hasta su procesado definitivo.

Las IL-6 y 8 se determinaron, tanto en sangre, como orina mediante la técnica de ELISA, por duplicado (*Bender MedSystem Diagnostics* GMBH, Boehringer Ingelheim), en el Laboratorio de Inmunología del Hospital de León, y expresadas en pg/mL tras referenciarlas a la curva estándar preparada para cada ensayo. Se asignó el valor absoluto de "0" a aquellas muestras cuyo nivel de interleucinas se encontraba por debajo del nivel de detección de la técnica. El rango de detección del *kit* comercial para IL-6 se situó entre 1,6 y 100 pg/mL. El coeficiente de variación intraensayo determinado por el laboratorio, es del 3%. Para IL-8, el rango se situó entre 16 y 1.000 pg/mL, con un coeficiente de variación intraensayo del 4,2%.

El estudio estadístico, realizado con el programa SPSS 9.0, incluyó, en primer lugar, un análisis descriptivo de las distintas variables cuantitativas analizadas (rango e intervalo, media, error estándar de la media, desviación estándar, e intervalo de confianza de la media (con una probabilidad del 95%). La comparación de variables cuantitativas entre muestras independientes se realizó mediante el test U de Mann-Whitney. La correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante el test de Pearson, en los que existía determinación simultánea de varias interleucinas en sangre y/u orina. En todos los casos se consideró una diferencia como significativa cuando la *p* fue menor de 0,05 (error alfa 5%). Para establecer el límite superior de normalidad de las dos citocinas estudiadas se consideró el valor de la media más 2 desviaciones estándar (95% de la población).

RESULTADOS

De los 52 niños estudiados, 40 eran varones (76,92%) y 12 mujeres (23,08%), y su edad media fue de 51,31 + 47,98 meses, con un rango entre 1-149 meses.

TABLA I. DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO DE LA MUESTRA ESTUDIADA

	Varones	Mujeres	Total	p
Total	40	12	52	
Menores 12 meses	15 (71,42%)	6 (28,58%)	21	
Mayores 12 meses	25 (80,64%)	6 (19,36%)	31	0,512

TABLA II. NIVELES MEDIOS DE IL (PG/ML), Y LÍMITE SUPERIOR DE LA NORMALIDAD

	n	Media	DS	ES	Intervalo de confianza	Límite superior de la normalidad
IL-6 suero	37	0,49	1,73	0,28	0 - 1,05	3,95
IL-6 orina	23	0,17	0,83	0,17	0 - 0,51	1,83
IL-8 suero	38	136,66	418,96	67,96	0,74 - 272,58	974,58
IL-8 orina	36	47,23	97,58	16,26	14,71 - 79,75	242,39

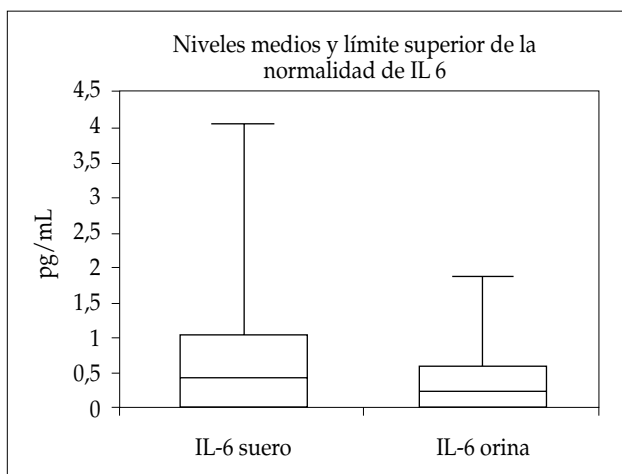


Figura 1. Representación de la media y su intervalo de confianza (caja) así como el límite superior de la normalidad, para la IL-6 en suero y orina.

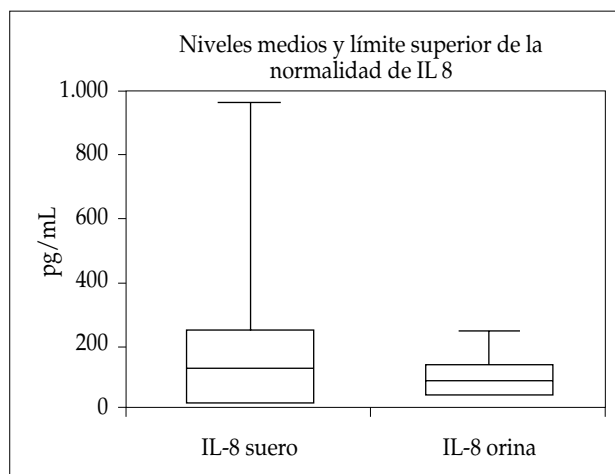


Figura 2. Representación de la media y su intervalo de confianza (caja) así como el límite superior de la normalidad, para la IL-8 en suero y orina.

Su distribución según sexo y edad inferior o superior al año de edad se muestra en la tabla I. No existen diferencias significativas en su distribución por sexo en ambos grupos de edad.

En la tabla II mostramos la estadística básica de las IL estudiadas, con sus valores medios e intervalos de confianza, y los distintos límites de la normalidad calculados para las mismas, aplicables a un 95% de la población. Podemos ver su representación gráfica en las figuras 1 y 2.

Analizando las diferencias entre grupos, no se encontraron diferencias dependientes del sexo en los niveles séricos y urinarios de ninguna de las dos IL (Tabla III). Sin embargo, sí hubo algún dato de interés en función de la edad. Así, los niños sanos menores de 12 meses parecen tener unos niveles urinarios de IL-8 más elevados que los niños mayores de 1 año (Tabla IV) ($p < 0,05$), pero no hubo diferencias similares para IL-8 en suero, ni para IL-6 en suero ni orina.

TABLA III. NIVELES MEDIOS DE IL (PG/ML) EN FUNCIÓN DEL SEXO

	n	Media	DS	ES	Intervalo de confianza	p
IL-6 suero:						
-Varones	30	0,60	1,91	0,35	0 - 1,3	0,608
-Mujeres	7	0,00	0,00	0,00	0 - 0	
IL-6 orina:						
-Varones	16	0,00	0,00	0,00	0 - 0	0,624
-Mujeres	7	0,57	1,51	0,57	0 - 1,14	
IL-8 suero:						
-Varones	31	163,89	460,59	82,72	0 - 329,33	0,249
-Mujeres	7	16,08	30,68	11,59	0 - 39,26	
IL-8 orina:						
-Varones	28	41,01	79,98	15,11	10,79 - 71,23	0,867
-Mujeres	8	69,00	149,5	52,73	0 - 174,46	

TABLA IV. NIVELES MEDIOS DE IL (PG/ML) EN FUNCIÓN DE LA EDAD

	n	Media	DS	ES	Intervalo de confianza	P
IL-6 suero:						
-<12 meses	12	0,72	1,37	0,39	0 - 1,50	0,578
->12 meses	25	0,38	1,90	0,38	0 - 0,76	
IL-6 orina:						
-<12 meses	7	0,57	1,51	0,57	0 - 1,14	0,134
>12 meses	16	0,00	0,00	0,00	0 - 0	
IL-8 suero:						
-<12 meses	13	114,65	194,18	53,85	6,95 - 222,35	0,819
->12 meses	25	148,11	501,35	100,27	0 - 348,65	
IL-8 orina:						
-<12 meses	14	86,66	124,08	33,16	20,34 - 152,98	0,035
->12 meses	22	22,13	68,15	14,53	0 - 51,19	

Analizando la correlación existente entre las variables cuantitativas estudiadas, encontramos datos relevantes (Tabla V). Así, se demuestra una correlación positiva y altamente significativa de las interleucinas 6 y 8 en orina en niños sanos ($p < 0,001$), y entre los niveles séricos y urinarios de IL-8 ($p < 0,01$). Por otro lado, encontramos una correlación negativa entre los niveles urinarios de IL-8 y la variable cuantitativa edad ($p < 0,05$), es decir, a menor edad, se observa un valor mayor de IL-8 en orina.

DISCUSIÓN

La determinación de IL en sangre y orina se realizó por ELISA. La elección de esta técnica vino determinada por

TABLA V. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS

Correlación	R	R2	p
IL-6 suero/IL-6 orina	*		
IL-6 suero/IL-8 suero	0,024	0,001	0,887
IL-6 orina/IL-8 orina	0,706	0,498	<0,001
IL-8 suero/IL-8 orina	0,561	0,315	0,005
IL-6 suero/edad	0,183	0,034	0,277
IL-6 orina/edad	0,243	0,059	0,264
IL-8 suero/edad	0,126	0,016	0,452
IL-8 orina/edad	-0,339	0,115	0,043

*El coeficiente de correlación de Pearson no se pudo calcular en este caso, al ser constante la variable IL-6 en orina.

la experiencia previa con la misma⁽²⁸⁾, por su precisión y reproducibilidad, y la existencia de *kits* comerciales ampliamente contrastados y utilizados, y, por tanto, directamente aplicables a la práctica clínica. Presenta, además, una alta sensibilidad, con un límite de detección que permite medir concentraciones muy bajas, mucho menores que en trabajos previos^(29,45). Existe amplia experiencia en suero, pero también en orina, donde se han determinado ampliamente en muestras sin concentrar con expresión de su concentración directa en orina^(28,46,47), como finalmente realizamos en nuestro estudio.

La aplicación clínica de esta determinación en el diagnóstico de la infección del tracto urinario u otra patología nefrourológica, exige el establecimiento del límite superior de la normalidad de las distintas interleucinas estudiadas, tanto en sangre, como en orina, para la técnica descrita en este trabajo.

En cuanto al sexo, no se observaron diferencias en los niveles medios de las distintas IL estudiadas en niños sanos, coincidiendo con lo descrito en estudios similares^(45,48). Por eso, el predominio de varones en la muestra actual, determinado por el origen de los niños estudiados, no debería influir en los resultados finales.

La influencia de la edad en la producción de IL se valoró de dos modos. Por un lado, analizando la correlación de la variable cuantitativa edad con los niveles de IL, y por otro, dividiendo a los niños en menores o mayores de 1 año. Esta división, aunque arbitraria, se fundamenta en varios hechos: la biología de estas proteínas, que parecen sintetizarse más en los pacientes de mayor edad⁽¹⁸⁾, las diferencias inmunológicas y funcionales según dicha edad, y la distinta consideración de la infección urinaria, ya que en los lactantes la clínica, el tratamiento y el pronóstico son diferentes que en los niños mayores^(1,49). No existen diferencias apreciables según la edad en los niveles de IL 6 en sangre y orina ni IL-8 en suero, a semejanza de otros estudios⁽¹⁸⁾, excepto para la IL-8 en orina, con producción mayor en niños más pequeños, coincidiendo con Jantusch y cols., que también mencionan una mayor producción de la misma cuanto menor es la edad del niño, pero afectos de infección urinaria⁽²⁸⁾, sin que dispongamos de una explicación para la misma.

En condiciones normales se detectan niveles significativos de IL-8 en suero, ya descritos en otros estudios^(21,26). Se ha especulado con una falta de correlación entre la detec-

ción inmunológica de IL-8 en suero y la bioactividad de la misma⁽⁴⁸⁾, o bien que pueda circular en forma no activa o unirse a un inhibidor de la misma⁽⁵⁰⁾. También en orina se observan concentraciones variables de IL-8 en niños sanos, y en nuestro estudio, además, se demuestra una correlación positiva entre los niveles de IL-8 en sangre y orina en niños sanos asintomáticos. La síntesis de esta proteína en ausencia de infección ha sido también observada en trabajos previos^(28,29,51,52), desconociéndose y cuestionándose a partir de estos datos la posible validez de su determinación en el diagnóstico de patología infecciosa urinaria aguda. En algún caso también se ha detectado producción de IL-6 en ausencia de enfermedad⁽⁵²⁾, no significativa en nuestro estudio. Será necesario analizar su comportamiento en niños con patología, para corroborar estos hallazgos.

Por otra parte, existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de IL-6 y 8 en orina en niños sanos ($p < 0,001$). Ambas interleucinas responden de igual manera ante la presencia de bacterias en las vías urinarias, donde son sintetizadas, tanto por las células endoteliales, como no endoteliales^(23,25,31), pero no conocíamos su correlación en situación basal sin patología conocida.

Conocer el comportamiento de estas IL en niños sanos nos permitirá comprender mejor su papel en niños con patología urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Fuentes M, González-Lamuño D. Infecciones del tracto urinario. En: M. Cruz Hernández (ed.). Tratado de Pediatría, 8ª ed. Madrid: Ergon; 2001. p. 1545-56.
2. Espinosa L. Infección Urinaria. En: García Nieto V, Santos F (eds.), Nefrología Pediátrica. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 205-15.
3. Mackenzie JR. A review of renal scarring in children. *Nucl Med Commun* 1996; **17**: 176-90.
4. Patel K, Charron M, Hoberman A, Brown ML, Rogers KD. Intra and interobserver variability in interpretation of DMSA scans using a set of standardized criteria. *Pediatr Radiol* 1993; **23**: 506-9.
5. Martín Aguado MJ, Canals Baeza A, Vioque López J, Tarazona JL, Flores Serrano J. Gammagrafía con tecnecio-99m-ácido dimercaptosuccínico (DMSA) en el estudio de la primera infección urinaria febril del niño. *An Esp Pediatr* 2000; **52**: 23-30.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Citocinas. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (eds.). Inmunología celular y molecular. Interamericana. Madrid: McGraw-Hill, 1995. p. 267-92.

7. Wada T, Yokoyama H. Detection of urinary interleukin 8 in glomerular diseases. *Kidney Int* 1994; **46**: 455-60.
8. Smith SD, Wheeler MA, Lorber MI, Weiss RM. Temporal changes of cytokines and nitric oxide products in urine from renal transplant patients. *Kidney Int* 2000; **58**: 829-37.
9. Cockwell P, Brooks CJ, Adu D, Savage CO. Interleukin-8: a pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; **55**: 852-63.
10. Rovin BH, Doe N, Tan LC. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 640-6.
11. Abbott F, Ryan JJ, Ceska M, Matsushima K, Sarraf CE, Rees AJ. Interleukin-1 beta stimulates human mesangial cells to synthesize and release interleukin 6 and 8. *Kidney Int* 1991; **40**: 597-605.
12. Vaisman N, Leibovitz E, Dagan R, Barak V. The involvement of IL-6 and IL-8 in acute invasive gastroenteritis in children. *Cytokine* 2003; **22**: 194-7.
13. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994; **22**: 1102-7.
14. Herrmann JL, Blanchard H, Brunengo P, Lagrange PH. TNF-alpha, IL-1 beta and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic values. *Infection* 1994; **22**: 309-15.
15. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of Interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Am J Med* 1991; **91**: 23-9.
16. Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; **26**: 213-21.
17. Harada K, Akai Y, Kurumatani N, Iwano M, Saito Y. Prognostic value of urinary interleukin 6 in patients with IgA nephropathy: an 8-year follow-up study. *Nephron* 2002; **92**: 824-6.
18. Benson M, Jodal U, Andreasson A, Karlsson A, Rydberg J, Svanborg C. Interleukin 6 response to urinary tract infection in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1994; **13**: 612-6.
19. Kayama F, Yoshida T, Kodama Y, Matsui T, Matheson JM, Luster MI. Pro-inflammatory cytokines and interleukin 6 in the renal response to bacterial endotoxin. *Cytokine* 1997; **9**: 688-95.
20. Grassl C, Luckow B, Schlondorff D, Dendorfer U. Transcriptional regulation of the interleukin-6 gene in mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 1466-77.
21. Schmouder RL, Strieter RM, Wiggins RC, Chensue SW, Kunkel SL. In vitro and in vivo Interleukin-8 production in human renal cortical epithelia. *Kidney Int* 1992; **41**: 191-8.
22. Brown Z, Strieter RM, Chensue SW, et al. Cytokine-activated human mesangial cells generate the neutrophil chemoattractant, interleukin 8. *Kidney Int* 1991; **40**: 86-90.
23. Gerritsma JS, Hiemstra PS, Gerritsen AF, et al. Regulation and production of IL-8 by human proximal tubular epithelial cells in vitro. *Clin Exp Immunol* 1996; **103**: 289-94.
24. Nakamura A, Suzuki T, Kohsaka T. Renal tubular function modulates urinary levels of interleukin-6. *Nephron* 1995; **70**: 416-20.
25. Funfstuck R, Franke S, Hellberg M, Ott U, Knofel B, Straube E, et al. Secretion of cytokines by uroepithelial cells stimulated by *Escherichia coli* and *Citrobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **17**: 253-8.
26. Rao WH, Evans GS, Finn A. The significance of interleukin 8 in urine. *Arch Dis Child* 2001; **85**: 256-62.
27. Kassir K, Vargas-Shiraishi O, Zaldivar F, Berman M, Singh J, Arrieta A. Cytokine profiles of pediatric patients treated with antibiotics for pyelonephritis: potential therapeutic impact. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; **8**: 1060-3.
28. Jantusch BA, O'Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2000; **15**: 236-40.
29. Benson M, Jodal U, Agace W, et al. Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 1996; **174**: 1080-4.
30. Otto G, Braconier J, Andreasson A, Svanborg C. Interleukin-6 and disease severity in patients with bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999; **179**: 172-9.
31. Brauner A, Soderhall M, Jacobson SH, Lundahl J, Andersson U, Andersson J. *Escherichia coli*-induced expression of IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in normal human renal tubular epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2001; **124**: 423-8.
32. Van Snick J. Interleukin 6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990; **8**: 253-278.
33. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990; **11**: 443-9.
34. Kishimoto T. The biology of Interleukin-6. *Blood* 1989; **74**: 1-10.
35. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol* 1994; **56**: 559-64.
36. Fibbe WE, Pruijt JF, Velders GA, Opdenakker G, et al. Biology of IL-8-induced stem cell mobilization. *Ann N Y Acad Sci* 1999; **872**: 71-82.
37. Doellner H, Arntzen KJ, Haereid PE, Aag S, Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr* 1998; **132**: 295-9.
38. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis

- factor for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; **129**: 574-80.
39. Kallman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmstrom B, Schollin J. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. *Acta Paediatr* 1999; **88**: 880-4.
 40. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999; **104**: 447-53.
 41. Suárez A, Rodríguez LM, Marugán JM, Ruiz de Morales JMG, Torres MC. Interleukines 6 and 8 in serum and urine in the diagnosis of urinary infection. *Pediatric Nephrology* 2000; **14** (6): C87.
 42. Marugán JM, Rodríguez LM, Suárez A, Ruiz de Morales JMG, Tellería JJ. Value of Interleukines 6 and 8 in serum and urine for the diagnosis of acute pyelonephritis. *Pediatric Nephrology* 2000; **14** (6): C89.
 43. Rodríguez LM, Marugán JM, Suárez A, García ML, Blanco Quirós A. Interleukin 6 (IL-6) serum levels during urinary tract infection (UTI), and prediction of the risk of chronic pyelonephritis (CPN). *Pediatric Nephrology* 2001; **16** (5): C17.
 44. Gauthier B, Edelmann CM Jr, Barnett HL. Asymptomatic (microscopic) hematuria. En: *Nephrology and Urology for the paediatrician*. Boston: Little Brown & Co.; 1992. p. 87-91.
 45. Tullus K, Fituri O, Linne J, et al. Urine interleukin-6 and interleukin-8 in children with acute pyelonephritis, in relation to DMSA scintigraphy in the acute phase and at 1-year follow-up. *Pediatr Radiol* 1994; **24**: 513-5.
 46. Roidiles I, Papachristou F, Gioulekas E, et al. Increased urine interleukin-6 concentrations correlate with pyelonephritic changes on ^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid scans in neonates with urinary tract infections. *J Infect Dis* 1999; **180**: 904-7.
 47. Ohta K, Takano N, Seno A, et al. Detection and clinical usefulness of urinary interleukin-6 in the diseases of the kidney and the urinary tract. *Clin Nephrol* 1992; **38**: 185-9.
 48. Ko YC, Mukaida N, Ishiyama S, et al. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect Immun* 1993; **61**: 1307-14.
 49. Loris C, Carpena R, Escibano J, Málaga S. Infección urinaria. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. Tomo 3. Nefrología-Urología. Bilbao: Asociación Española de Pediatría; 2001 p. 165-74.
 50. Jacobson SH, Hylander B, Wretling B, Brauner A. Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function. *Nephron* 1994; **67**: 172-9.
 51. Kabore AF, Simard M, Bergeron MG. Local production of inflammatory mediators in an experimental model of acute obstructive pyelonephritis. *J Infect Dis* 1999; **179**: 1162-72.
 52. Walker D, Jason J, Wallace K, et al. Spontaneous cytokine production and its effect on induced production. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; **9**: 1049-56.