

**UTILIDAD DE LA INTERLEUQUINA 6 PARA EL PRONÓSTICO DEL TEC GRAVE
EN LAS PRIMERAS 24 HORAS**

ALUMNA: Gabriela Verónica Torresan¹

DIRECTOR: Claudio Jesús Settecase²

CO-DIRECTOR: Nicolás Sebastián Rocchetti³

CENTRO: Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital “Eva Perón”. UNR. San Martín
1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina. Telefax:
0341-4713815. uciheep@gmail.com - www.uciheep.com.ar

CONTACTO: Gabriela Verónica Torresan. Juan Bautista Alberdi 157. (2600) Venado
Tuerto. Telefax: 03462-432366. gav_torresan@hotmail.com

¹. Alumna de la Carrera de Postgrado de Especialización en Terapia Intensiva. ². Vicedirector de la Carrera de posgrado de Especialización en Terapia Intensiva. Facultad de Ciencias Médicas UNR y Subjefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital “Eva Perón”.³. Coordinador Docente de la Carrera de posgrado de Especialización en Terapia Intensiva y Coordinador asistencial de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital “Eva Perón”.

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores ni financiamiento parcial o total para este trabajo.



RESUMEN

Objetivo: Estudiar el desempeño de la IL-6 para el pronóstico del TEC grave.

Diseño: Estudio observacional, prospectivo, de cohorte, no intervencionista.

Ámbito: Unidad de Cuidados Intensivos polivalente.

Pacientes: Pacientes de ambos sexos de 16 años o más que sufrieron TEC grave (GCS \leq 8) por colisión en vía pública, de causa no penetrante, y que permanecieron al menos 24 horas internados en la UCI.

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés: Edad; sexo; GCS; APACHE II, SAPS II y SOFA a las 24 horas; anisocoria; escala de Marshall; requerimiento de neurocirugía y/o colocación de catéter de PIC; VM; infecciones; dosaje de IL-6 y PCR; estadía y mortalidad en UCI y escala GOS al egreso de la misma.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes; edad 29,83 años (\pm 14,09); varones 80%; politrauma asociado 66,7%; GCS 5,5 (\pm 1,46); anisocoria 30%; Marshall 3,3 (\pm 1,34); neurocirugía 30%; PIC 40%; estadía en UCI 13,03 días (\pm 11,51); estadía en VM 11,13 días (\pm 10,01); infecciones 76,7%; APACHE II 17,23 (\pm 4,61); SAPS II 45,27 (\pm 11,57) y SOFA 6,73 (\pm 2,45). Los pacientes con TEC grave que fallecieron presentaron menor estadía en UCI 5 vs. 14 días ($p=0,003$); menor tiempo en VM 5 vs. 12 días ($p=0,038$), mayor requerimiento de monitoreo de PIC 26,67 vs. 13,33% ($p=0,035$) y mayores niveles de IL-6 934 vs. 133,6 pg/ml ($p=0,001$). La IL-6 evidenció buena discriminación para mortalidad (AUC 0,864; IC 95% 0,689-1; $p<0,001$).

Mientras que no se obtuvo igual resultado con APACHE II, SAPS II, SOFA y PCR.

La correlación de IL-6 y los valores de la escala GOS al egreso de UCI fue muy buena ($\rho = -0,612$; $p<0,001$); no así con los valores de APACHE II, SAPS II, SOFA y GCS.

Conclusiones: La determinación de IL-6 dentro de las primeras 24 horas del TEC grave por colisión en vía pública, de causa no penetrante, tiene buen desempeño para el pronóstico del mismo.

PALABRAS CLAVE: INTERLEUQUINA-6, PRONÓSTICO, TEC GRAVE.

USEFULNESS OF INTERLEUKIN-6 AS AN EFFECTIVE BIOMARKER TO DETERMINE PROGNOSIS IN SEVERE HEAD TRAUMA

ABSTRACT

Objective: To study the performance of IL-6 (Interleukin-6) for the prognosis of severe TBI (Trauma Brain Injury).

Design: Observational, prospective, cohort, non-interventionist study.

Setting: An Intensive Care Unit (ICU) in a tertiary hospital.

Patients: Patients of both sexes aged 16 years and older who suffered severe TBI (GCS \leq 8) due to a public road collision, for a non-penetrating cause, and who stayed at least 24 hours in the ICU.

Interventions: None.

Variables of interest: Age; sex; GCS; APACHE II, SAPS II and SOFA at 24 hours; anisocoria; Marshall scale; neurosurgery and/or ICP (Intracranial Pressure) cateter placement requirement; MV (Mechanical Ventilation); infections; IL-6; CRP (C Reactive Protein); stay and mortality in ICU and GOS upon discharge.

Results: 30 patients were included; age 29.83 years (\pm 14.09); males 80%; associated polytrauma 66.7%; GCS 5.5 (\pm 1.46); anisocoria 30%; Marshall scale 3.3 (\pm 1.34); neurosurgery 30%; ICP 40%; stay in the ICU 13.03 days (\pm 11.51); stay in MV 11.13 days (\pm 10.01); infections 76.7%; APACHE II 17.23 (\pm 4.61); SAPS II 45.27 (\pm 11.57) and SOFA 6.73 (\pm 2.45). Patients with severe TBI who died had a shorter stay in ICU 5 vs. 14 days ($p=0.003$); less time in MV 5 vs. 12 days ($p=0.038$), higher requirement of ICP monitoring 26.67% vs. 13.33% ($p=0.035$) and higher levels of IL-6 934 vs.133.6 pg/ml ($p=0.001$). IL-6 showed good discrimination for mortality (AUC

0.864, CI 95% 0.689-1, $p < 0.001$). While the same result was not obtained with APACHE II, SAPS II, SOFA and CRP. The correlation of IL-6 and the values of the GOS scale to the ICU discharge was very good ($\rho = -0.612$, $p < 0.001$), not so with the values of APACHE II, SAPS II, SOFA and GCS.

Conclusion: The determination of IL-6 within the first 24 hours of severe TBI by collision in public roads, of non-penetrating cause, has good performance for the prognosis of it.

KEYWORDS: INTERLEUKIN-6, PROGNOSIS, SEVERE TBI.

INTRODUCCIÓN

El trauma severo es una de las principales causas de muerte en pacientes menores de 50 años a nivel mundial y se espera que para el año 2020 esta incidencia global irá en aumento(1). Dentro de las causas de trauma, los siniestros viales constituyen el mayor porcentaje(2). Según la estadística del Observatorio Vial de la Agencia Nacional de Seguridad Vial (ANSV) los conductores de motocicletas representan 4 de cada 10 decesos por colisiones en la vía pública(3).

El traumatismo encefalocraneano (TEC) conforma una de las expresiones más severas del trauma y representa aproximadamente la mitad del mismo. Con respecto al TEC grave, es un importante problema en Salud Pública y es el responsable de discapacidad en personas menores de 40 años, inhabilitando permanentemente a 15-20/100.000 habitantes por año(4).

Tradicionalmente el TEC ha sido diagnosticado y clasificado por semiología y neuroimágenes, presentando ambas limitaciones en cuanto a la evaluación de la severidad de la lesión o predicción de resultados. Dicha severidad está determinada tanto por la lesión primaria como por la extensión de la lesión secundaria. Esto último está asociado con fenómenos neuroinflamatorios, caracterizados por la activación de neutrófilos polimorfonucleares a nivel cerebral, daño en la barrera hematoencefálica y producción local y sistémica de citoquinas(5).

Por todo esto, se ha intentado buscar métodos alternativos para evaluar injuria. Una de las características del TEC es la reacción inflamatoria iniciada y regulada por una serie de citoquinas pro y antiinflamatorias. Las citoquinas son pequeñas proteínas multifuncionales de corta duración producidas por los leucocitos y las células gliales. Hay una gran variedad y muchas de ellas con funciones superpuestas que forman

una compleja red de mediadores inflamatorios. El perfil de expresión de cada citoquina después de una lesión cerebral tiene el potencial de proporcionar información sobre la extensión del daño tisular pudiendo medirse fácil y rápidamente a través de ensayos inmunológicos. Sin embargo, las concentraciones de citoquinas varían según el tejido o el líquido en el que se miden (líquido cefalorraquídeo - LCR o plasma)(6). La interleuquina-6 (IL-6) es una citoquina con propiedades pro y antiinflamatorias y una de las más precoces e importante en la inducción y el control de la síntesis y la liberación de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos durante el trauma mayor. Sesenta minutos luego de la lesión, las concentraciones plasmáticas de IL-6 comienzan a aumentar, llegando a un pico entre 4 y 6 horas, pudiendo persistir elevada durante 10 días. En la fase aguda de la respuesta inflamatoria, sus propiedades proactivas parecen ser las más pronunciadas y desempeñan un rol en el inicio y mantenimiento de la respuesta inflamatoria sistémica, siendo el marcador más relevante del grado de lesión tisular, en que el aumento excesivo y prolongado está asociado a una mayor morbilidad(7, 8). Aunque la IL-6 no se expresa exclusivamente en el sistema nervioso central (SNC), se ha demostrado que presenta una elevación significativa y temprana luego de una lesión cerebral(8-10) y que se asocia con el incremento en la producción de otras citoquinas inflamatorias a dicho nivel: Interleuquina-1 Beta (IL-1 β), Interleuquina-8 (IL-8), Interleuquina-10 (IL-10), Interleuquina-12 (IL-12), Factor de necrosis tumoral-Alfa (FNT- α), Proteína S-100 β (11, 12).

Pese a que la elevación de citoquinas y la inflamación celular con el consecuente daño neuronal están claramente relacionados en la fisiopatología del TEC, la asociación entre la gravedad de la lesión y la mortalidad y el valor de IL-6 en la fase temprana del trauma aún continúa en investigación(5).

El objetivo de este estudio fue analizar si los niveles de IL-6 en las primeras 24 horas del TEC grave son útiles para el pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Este estudio observacional, prospectivo y de cohorte fue realizado en la UCI polivalente de complejidad 1 con capacidad docente perteneciente al Hospital “Eva Perón”. Este es un efector público general dependiente del Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia, ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria (Gran Rosario), provincia de Santa Fe, Argentina.

Funciona como Hospital de referencia de 9 centros asistenciales dentro del Área Programática I del Nudo Rosario de Salud. Tiene 137 camas disponibles para la atención de pacientes adultos con patología aguda, 14 de las cuales pertenecen a la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), que posee capacidad para el tratamiento definitivo de las patologías neurocríticas. En la Institución no se realizan procedimientos quirúrgicos cardiovasculares centrales, está considerado Hospital Donante pero no cuenta con Unidad de Trasplante de Órganos.

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos de 16 años o más que sufrieron TEC grave (Escala de Glasgow ≤ 8) por colisión en vía pública y que permanecieron al menos 24 horas internados en la UCI, durante un período de 15 meses (desde el 01 de diciembre de 2017 hasta el 28 de febrero de 2019).

Variables registradas al ingreso: Edad, sexo, *Glasgow Coma Scale* (GCS)(13) (en ausencia de alteraciones farmacológicas, metabólicas y hemodinámicas), presencia de anisocoria, escala de Marshall(14), requerimiento de neurocirugía y monitoreo de presión intracraneana (PIC).

Variables registradas a las 24 horas: Escores APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*)(15), SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*)(16) y SOFA (*Sepsis Related Organ Failure Assessment*)(17), dosaje sérico de IL-6 y proteína C reactiva (PCR).

Variables registradas al egreso de la UCI: Días de ventilación mecánica (VM), infecciones, días de internación, mortalidad y *Glasgow Outcome Scale* (GOS)(18).

Criterios de exclusión

Se excluyeron del análisis los pacientes con TEC previo o penetrante, enfermedades autoinmunes, embarazadas, tratamiento con corticoides, VIH y pacientes con cáncer.

PCR

Para la determinación de PCR en mg/dl se utilizó el método inmunoturbidimétrico potenciado en partículas (*Roche Diagnostics GMBH*®). Para dicho examen se separaron 5 ml de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos de rutina (a las 24 horas de ingreso en la UCI) en un tubo con ácido etilendiaminotetraacéticotripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2.500 rpm durante 5 minutos. El valor de referencia fue < 0,5 mg/dl, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

IL-6

Para la determinación de IL-6 en pg/ml se utilizó el test inmunológico in vitro de electroquimioluminiscencia (*Cobas Elecsys IL-6 Roche*®). Para dicho test se separaron 5 ml de suero o plasma extraído para los estudios bioquímicos de rutina

(a las 24 horas de ingreso) en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2500 rpm durante 5 minutos. El rango de medida fue de 1,5 - 5000 pg/ml.

Instrumento de registro de datos

Se utilizó el *software* SATI-Q como instrumento de registro de datos y para el cálculo automático de los puntajes. El *software* SATI-Q es una herramienta informática utilizada para el registro de datos referidos a estándares de calidad, auspiciado por la SATI (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva) para aquellas UCI participantes del programa *Quality Benchmarking*. La carga de datos fue realizada en tiempo real por personal médico, fisiátrico y de enfermería debidamente capacitados. Los datos de APACHE II, SAPS II y SOFA fueron cargados exclusivamente por médicos.

No se realizó ningún tipo de intervenciones relacionadas a este estudio.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables cualitativas, representadas en las tablas como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, en medianas y rango intercuartílico (RI) ($P_{25} - P_{75}$). Se aplicó el test de Chi-cuadrado, Chi-cuadrado con corrección de continuidad, o test de Fisher según criterios de aplicación para comparar medias entre dos grupos (sobrevida o muerte). Se realizó el test de la t de Student, una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. Caso de no cumplirse el requisito de normalidad, se usó el test de la U de Mann-Whitney. En caso de detectarse diferencias significativas, se determinaron IC al 95%. Para evaluar la capacidad

predictiva de la IL-6 y la PCR (discriminación) se analizaron las curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) y las *Area Under Curve* (AUC), con sus IC al 95%. La asociación entre variables cuantitativas se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman. Para aquellas variables resultantes en el modelo se calcularon las *odds ratio* (OR) y los IC al 95%.

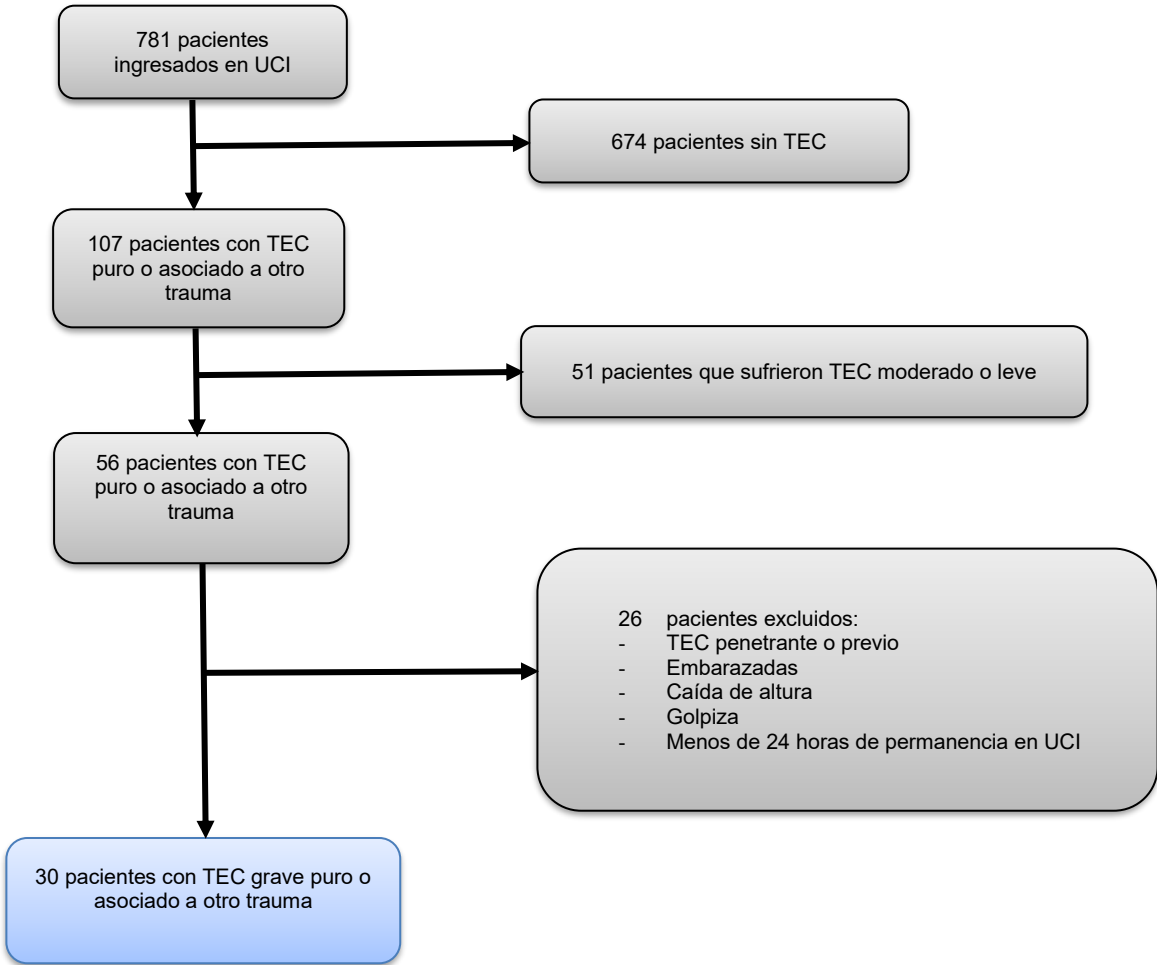
Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Eva Perón, el cual autorizó su realización sin la obtención del consentimiento informado dado el carácter puramente observacional y no intervencionista del mismo. Para proteger la confidencialidad de los pacientes se reemplazó el nombre y apellido por un código alfanumérico. Esta información sólo fue manejada por los autores y, por ningún motivo, estuvo en conocimiento de personas ajenas al estudio.

RESULTADOS

De los 781 pacientes ingresados en la UCI en el período en que se realizó este estudio se incluyeron 107 pacientes con TEC puro o asociado a otro trauma. De ellos se seleccionaron 30 pacientes con TEC grave por colisión en la vía pública (figura 1).

Figura 1. Selección de pacientes



En la tabla 1 se detallan las características de la población estudiada. El 80% eran varones con una media de edad de 29,83 años ($\pm 14,09$). El 66,7% tenían además otro traumatismo asociado, siendo el más frecuente el torácico. El 30% de los pacientes requirieron neurocirugía y el 40% requirió monitoreo con catéter de PIC. El 76,7% presentó al menos una infección, siendo la más frecuente la neumonía asociada a la VM. Fallecieron 13 (43,3%) pacientes, de los cuales 6 (20%) evolucionaron a muerte encefálica (ME).

Tabla 1. Características de la población.	
Variable	Resultados (n = 30)
Edad, años	29,83 (14,09)
Sexo masculino	24 (80)
Politrauma	20 (66,7)
GCS, puntuación	5,5 (1,46)
Anisocoria	9 (30)
Escala de Marshall, puntuación	3,3 (1,39)
APACHE II, puntuación	17,23 (4,61)
SAPS II, puntuación	45,27 (11,57)
SOFA, puntuación	6,73 (2,45)
Requerimiento de Neurocirugía	9 (30)
PIC	12 (40)
Días en VM	11,13 (10,01)
Infección en UCI	23 (76,7)
Días de estadía en UCI	13,03 (11,51)
PCR, mg/dl	15,80 (9,60)
IL-6, pg/ml	589,37 (433,30)
Muerte	13 (43,3)
Secuela	18 (60)

Escala GOS, puntuación	2,27 (1,34)
Muerte encefálica	6 (20)

APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; GCS: *Glasgow Coma Scale*; GOS: *Glasgow Outcome Score*; IL-6: Interleuquina 6; PIC: Presión Intracraneana; PCR: Proteína C Reactiva; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*; SOFA: *Sepsis Related Organ Failure Assessment*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: Ventilación Mecánica. Las variables continuas se expresan en valores de media con su respectivo desvío estandar. Las variables cualitativas se expresan como números y porcentajes.

En la tabla 2 se observa la comparación de las variables analizadas según el pronóstico (sobrevida o muerte). No presentaron diferencias significativas entre los grupos las variables: edad, sexo, GCS al ingreso, presencia de anisocoria, requerimiento de neurocirugía, APACHE II, SAPS II, SOFA, PCR e infecciones. Sin embargo, se halló una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos respecto de la utilización de catéter de PIC, días de estancia en UCI y en VM, valores de IL-6 y escala GOS.

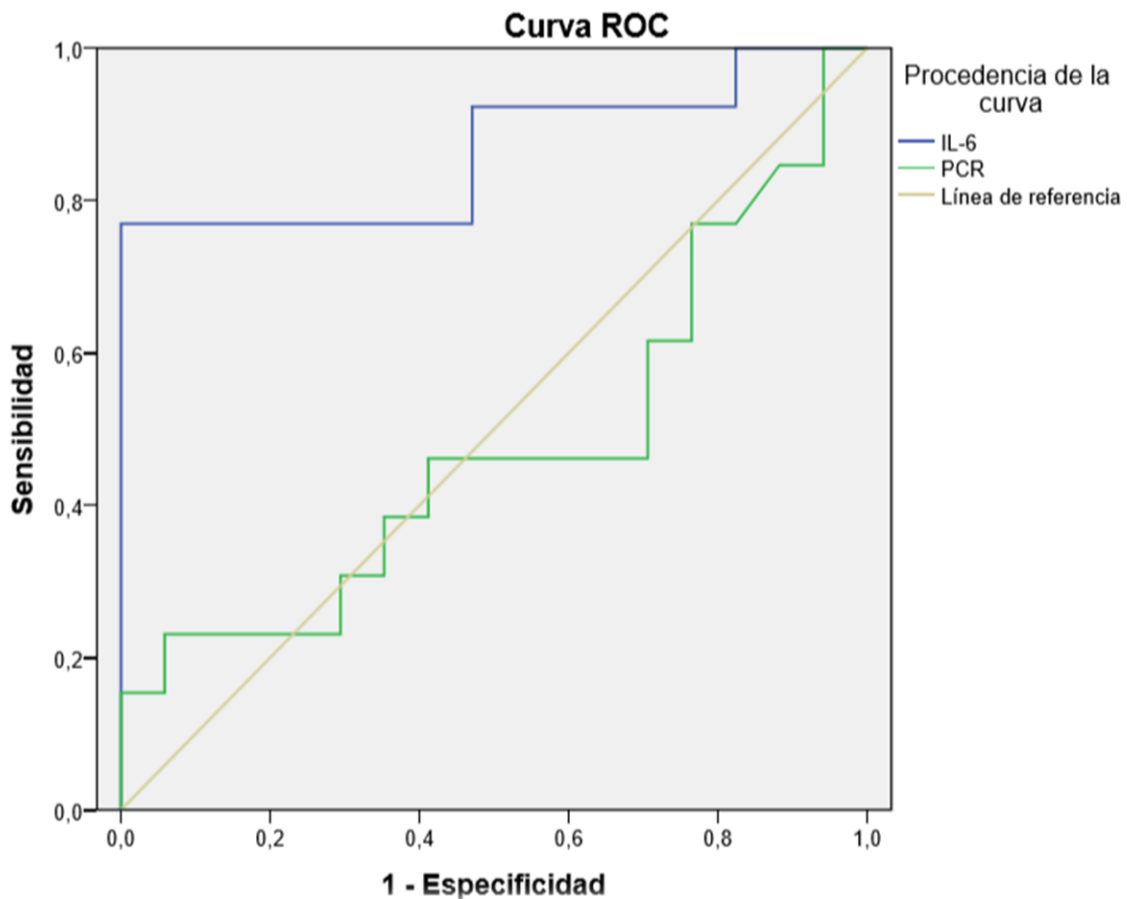
Variable	Sobrevida (n = 17)	Muerte (n = 13)	p
Edad, años	25 (20 - 29)	27 (23 - 35)	0,379
Sexo Masculino	13 (43,35)	11 (36,67)	0,580
Politrauma	10 (33,33)	10 (33,33)	0,297
GCS, puntuación	6 (5 - 7)	6 (3 - 6)	0,469
Anisocoria	5 (16,67)	4 (13,33)	0,936
Escala de Marshall, puntuación	2 (2 - 5)	4 (2 - 4)	0,946
APACHE II, puntuación	16 (14 - 19,50)	18 (15 - 19,50)	0,389
SAPS II, puntuación	45 (38 - 54,50)	42 (35,50 - 50)	0,276
SOFA, puntuación	7 (5 - 9)	6 (4,5 - 8)	0,525
Neurocirugía	7 (23,33)	2 (6,67)	0,127
PIC	4 (13,33)	8 (26,67)	0,035
Días en VM	12 (4,50 - 20)	5 (2,50 - 9)	0,038

Infección en UCI	15 (50)	8 (26,67)	0,087
Días de estancia en UCI	14 (9,50 - 24)	5 (2,50 - 9)	0,003
PCR, mg/dl	15 (9,30 - 21,55)	12,7 (7,15 - 25,50)	0,834
IL-6, pg/ml	133,60 (108 - 206,25)	934,00 (443,8 - 1252)	0,001
GOS, puntuación	3 (2 - 4)	1 (1 - 1)	<0,001

APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; GCS: *Glasgow Coma Scale*; GOS: *Glasgow Outcome Score*; IL-6: Interleuquina 6; PIC: Presión Intracraneana; PCR: Proteína C Reactiva; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*; SOFA: *Sepsis Related Organ Failure Assessment*; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: Ventilación Mecánica. Las variables continuas se expresan como medianas y rango intercuartil. Las variables cualitativas se muestran como números y porcentajes.

Figura 2. (A) Curvas Receiver Operator Characteristic (ROC) para predecir muerte con el dosaje de IL-6 y PCR a las 24 horas de ingreso a UCI. (B) Áreas bajo la curva (AUC) con intervalo de confianza (IC) del 95%, y con nivel de significación para los valores de IL-6 y PCR a las 24 horas de ingreso a UCI.

A.



	ÁREA	IC 95%	P
IL-6	0,864	0,689 – 1,000	0,001
PCR	0,477	0,256 – 0,698	0,834

En la figura 2 podemos observar las curvas ROC con sus respectivas AUC para predecir muerte con los biomarcadores IL-6 y PCR a las 24 horas de ingreso a la UCI. El punto de corte del dosaje sérico de IL-6 a las 24 horas de 389,70 pg/ml presentó una sensibilidad del 76,9% y una especificidad de 94,1% para predecir muerte, con un valor predictivo positivo (VPP): 90,9% y un valor predictivo negativo (VPN): 84,2%.

B.

Se encontró una pobre relación sin significación estadística entre los valores de APACHE II (coeficiente de correlación de Spearman, $\rho = -0,06$; $p = 0,753$), SAPS II (coeficiente de correlación de Spearman, $\rho = -0,273$; $p = 0,144$), SOFA (coeficiente de correlación de Spearman, $\rho = -0,100$; $p = 0,598$), GCS (coeficiente de correlación de Spearman, $\rho = -0,080$; $p = 0,674$) y los de IL-6. Sin embargo, se halló una muy buena relación con significación estadística entre los valores de la puntuación de la escala GOS y los de IL-6 (coeficiente de correlación de Spearman, $\rho = -0,612$; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Este estudio, diseñado para evaluar la capacidad pronóstica de la IL-6 en las primeras 24 horas del TEC grave asociado a colisiones en vía pública ha demostrado que los valores obtenidos fueron más elevados en los pacientes que fallecieron. Además, podemos considerar que el aumento de los niveles séricos de dicha IL está relacionado no sólo con mayor gravedad de la lesión, sino también con peores secuelas neurológicas al egreso inmediato de la UCI.

Concretamente, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el dosaje de IL-6 y escala GOS, entre los grupos de pacientes que sobrevivieron y los que no lo hicieron. Estos resultados pueden ser muy útiles para los neurointensivistas en la clasificación de los pacientes con mayor riesgo de muerte y de esta manera actuar activa y precozmente en el monitoreo y tratamiento intensivo. Varios de los estudios hallados en la literatura sugieren que la elevación persistente de IL-6 durante los primeros días posterior al TEC, exhibe un compromiso en la respuesta inflamatoria sistémica, modificando la permeabilidad endotelial y en consecuencia alterando la barrera hematoencefálica, permitiendo su paso a la circulación general. Asimismo, produce una disminución de la supervivencia neuronal y recuperación tardía después de una lesión del SNC(19, 20).

Los resultados obtenidos por Chiaretti *et al.* fueron similares a los de nuestro estudio. Llegaron a esta conclusión al evaluar los niveles de esta IL en el LCR y el suero de niños con TEC grave que aumentaron su expresión, lo que era indicativo de un resultado clínico deficiente, con una escala GOS media ≤ 3 (21). Por otra parte, en otro trabajo, se observó una diferencia estadísticamente superior en los niveles plasmáticos medios de IL-6 en los pacientes con resultados desfavorables. La

mayoría de los trabajos describieron una asociación entre niveles elevados de esta citoquina y deficientes escalas GOS con aumento de la mortalidad(22, 23). Estos hallazgos proponen que la IL-6 puede representar un biomarcador singular de alto rendimiento para caracterizar el grado de inflamación postraumática(6, 24, 25).

Curiosamente, varios estudios indican que ante estas situaciones de trauma mayor con injuria del tejido cerebral, también se presentan niveles significativamente elevados de IL-1 β , proteína S-100 β (12, 26), IL-8, IL-10 y FNT α (5, 23), tanto a nivel sérico como en LCR. Asimismo, investigaciones han demostrado que al combinar pares de estos biomarcadores, incluida la IL-6, se puede lograr un mayor grado de previsibilidad del resultado frente a cualquier biomarcador individual(27).

Con respecto a las variables días en VM y de estancia en UCI, podemos apreciar que fueron significativamente menores en los pacientes que fallecieron. Esto coincide con lo descrito en otros trabajos, donde la amplia mayoría de los pacientes con TEC grave que fallecían lo hacían dentro de los cinco primeros días de ingreso a la UCI(28).

Por otro lado, los resultados del presente estudio detectaron correlación negativa en los niveles séricos de la IL-6 y el GCS en la admisión entre ambos grupos pronósticos. Algunas investigaciones previas respaldan este resultado(25, 29). Lo mismo sucedió con las otras escalas pronósticas: APACHE II, SAPS II y SOFA. Es importante destacar que el 20% de nuestros pacientes evolucionaron a ME, presentado mayores cifras de IL-6 que los pacientes que murieron por criterios circulatorios. Rocchetti *et al.* evaluaron el riesgo de desarrollo de ME en una población de neurocríticos por medio de las escalas pronósticas APACHE II y SAPS II, demostrando que las puntuaciones obtenidas fueron más elevadas en los pacientes que evolucionaron a la misma(30). Esta información obtenida por las

escalas de gravedad asociado al dosaje temprano de biomarcadores, como la IL-6, junto con otras variables puede suponer un indicador de alerta para los coordinadores de trasplantes para el seguimiento de pacientes neurocríticos en riesgo de evolucionar a ME y abre la puerta a futuras investigaciones.

No debemos dejar de mencionar las limitaciones de nuestro estudio ya que la cohorte fue sólo de 30 pacientes y todos pertenecían a un mismo centro. Estas razones limitan el poder estadístico para detectar diferencias en la presente investigación. Otra de las debilidades la constituye la falta de suficiente certeza acerca de los perfiles de IL-6 para establecer un punto de corte distinto desde el cual discriminar entre buenos o malos resultados para cada patología evaluada, especialmente considerando el amplio rango de niveles de IL-6 (15–5000 pg/ml)(31, 32). Además de las mencionadas, otra limitante es la falta de un grupo control de pacientes sanos que sirvan de valores de referencia ante la falta de estandarización (5, 21).

Otro factor a tener en cuenta en este estudio, es que el 66,70% de los TEC graves se asociaron a politrauma. Hergenroeder *et al.* evidenciaron que, a pesar de que las mediciones en suero de IL-6 dentro de las primeras horas de la lesión cerebral identifican a los pacientes con riesgo de desarrollar una PIC elevada, hay que considerar la falta de valor pronóstico de esta IL cuando los pacientes también presentaban lesiones extracraneales(33). De hecho, la presencia de lesiones múltiples es común en pacientes con TEC(34) y debe considerarse para la comprensión del perfil de las citoquinas en la expresión temporal luego del mismo. Su incapacidad para discriminar entre daño cerebral y lesiones periféricas puede limitar su utilidad en pacientes con traumatismos graves, pero un mayor desarrollo

de la microdiálisis parenquimatosa(23, 28) y su uso en combinación con otros biomarcadores podrían resultar útiles.

Son necesarias más investigaciones en diferentes contextos para confirmar estas asociaciones y para dilucidar el papel de esta citoquina en la patogenia del TEC.

Sólo de esta manera podemos esperar complementar los métodos tradicionales con una herramienta que sea simple, no invasiva, reproducible y útil para tratar y manejar esta creciente y preocupante patología.

CONCLUSIÓN

La determinación de la IL-6 sérica a las 24 horas de ingreso a UCI de pacientes con TEC grave secundario a colisión en vía pública, se constituye en un biomarcador temprano y sensible para predecir mortalidad y secuelas neurológicas.

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Laboratorio del Hospital Eva Perón de Granadero Baigorria de Gran Rosario, a cargo de los Bioquímicos Juan Rossi y Silvina Molinari.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341-53.
2. The Pan American Health Organization (PAHO). URL: www.paho.org. [28.05.2019].
3. Agencia Nacional de Seguridad Vial (ANSL). URL: www.argentina.gob.ar/seguridadvial/observatoriovial. [28.05.19].
4. Kraus JF, McArthur DL. Epidemiologic aspects of brain injury. *Neurologic clinics*. 1996;14(2):435-50.
5. Ferreira LC, Regner A, Miotto KD, Moura S, Ikuta N, Vargas AE, et al. Increased levels of interleukin-6, -8 and -10 are associated with fatal outcome following severe traumatic brain injury. *Brain injury*. 2014;28(10):1311-6.
6. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Frontiers in neurology*. 2013;4:18.
7. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *International journal of biological sciences*. 2012;8(9):1254-66.
8. de Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomao R. Cytokines and pain. *Revista brasileira de anesthesiologia*. 2011;61(2):255-9, 60-5, 137-42.
9. Morganti-Kossmann MC, Kossmann T, Wahl SM. Cytokines and neuropathology. *Trends in pharmacological sciences*. 1992;13(7):286-91.
10. Kossmann T, Hans VH, Imhof HG, Stocker R, Grob P, Trentz O, et al. Intrathecal and serum interleukin-6 and the acute-phase response in patients with severe traumatic brain injuries. *Shock*. 1995;4(5):311-7.

11. Arand M, Melzner H, Kinzi L, Bruckner UB, Gebhard F. Early inflammatory mediator response following isolated traumatic brain injury and other major trauma in humans. *Langenbeck's archives of surgery*. 2001;386(4):241-8.
12. Lippi G, Cervellin G. [Diagnostic approach to the mild head trauma of the adult in Emergency Medicine: between biomarkers and imaging]. *Recenti progressi in medicina*. 2013;104(3):120-32.
13. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
14. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *Journal of neurotrauma*. 1992;9 Suppl 1:S287-92.
15. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
16. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*. 1993;270(24):2957-63.
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
18. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of neurotrauma*. 1998;15(8):573-85.

19. Klein MA, Moller JC, Jones LL, Bluethmann H, Kreutzberg GW, Raivich G. Impaired neuroglial activation in interleukin-6 deficient mice. *Glia*. 1997;19(3):227-33.
20. Penkowa M, Moos T, Carrasco J, Hadberg H, Molinero A, Bluethmann H, et al. Strongly compromised inflammatory response to brain injury in interleukin-6-deficient mice. *Glia*. 1999;25(4):343-57.
21. Chiaretti A, Genovese O, Aloe L, Antonelli A, Piastra M, Polidori G, et al. Interleukin 1beta and interleukin 6 relationship with paediatric head trauma severity and outcome. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005;21(3):185-93; discussion 94.
22. Antunes AA, Sotomaior VS, Sakamoto KS, de Camargo Neto CP, Martins C, Aguiar LR. Interleukin-6 plasmatic levels in patients with head trauma and intracerebral hemorrhage. *Asian journal of neurosurgery*. 2010;5(1):68-77.
23. Zeiler FA, Thelin EP, Czosnyka M, Hutchinson PJ, Menon DK, Helmy A. Cerebrospinal Fluid and Microdialysis Cytokines in Severe Traumatic Brain Injury: A Scoping Systematic Review. *Frontiers in neurology*. 2017;8:331.
24. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, et al. Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Critical care medicine*. 2002;30(12):2669-74.
25. Hayakata T, Shiozaki T, Tasaki O, Ikegawa H, Inoue Y, Toshiyuki F, et al. Changes in CSF S100B and cytokine concentrations in early-phase severe traumatic brain injury. *Shock*. 2004;22(2):102-7.
26. Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Gordillo-Escobar E, Rodriguez-Rodriguez A, Enamorado-Enamorado J, Revuelto-Rey J, et al. S100B protein may

- detect brain death development after severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2013;30(20):1762-9.
27. Lo TY, Jones PA, Minns RA. Pediatric brain trauma outcome prediction using paired serum levels of inflammatory mediators and brain-specific proteins. *Journal of neurotrauma*. 2009;26(9):1479-87.
28. Winter CD, Pringle AK, Clough GF, Church MK. Raised parenchymal interleukin-6 levels correlate with improved outcome after traumatic brain injury. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 2):315-20.
29. Yousefzadeh-Chabok S, Dehnadi Moghaddam A, Kazemnejad-Leili E, Saneei Z, Hosseinpour M, Kouchakinejad-Eramsadati L, et al. The Relationship Between Serum Levels of Interleukins 6, 8, 10 and Clinical Outcome in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. *Archives of trauma research*. 2015;4(1):e18357.
30. Rocchetti NS, Egea-Guerrero JJ, Ruiz de Azua-Lopez Z, Martin-Villen L, Rodriguez-Rodriguez A, Vilches-Arenas A, et al. [APACHE II and SAPS II as predictors of brain death development in neurocritical care patients]. *Revista de neurologia*. 2018;67(4):121-8.
31. Ott L, McClain CJ, Gillespie M, Young B. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *Journal of neurotrauma*. 1994;11(5):447-72.
32. Woiciechowsky C, Schoning B, Cobanov J, Lanksch WR, Volk HD, Docke WD. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. *The Journal of trauma*. 2002;52(2):339-45.
33. Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP, Jr., Samsel L, Ward NH, 3rd, Clifton GL, et al. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury. *Journal of neuroinflammation*. 2010;7:19.

34. Gennarelli TA, Champion HR, Copes WS, Sacco WJ. Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 114,447 patients with extracranial injuries. *The Journal of trauma*. 1994;37(6):962-8.