

Artículo Original de Investigación

Niveles plasmáticos de IL-6, IL-12 y FNT- α en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular ateroscleróticaPlasma levels of IL-6, IL-12 and TNF- α in patients with and without atherosclerotic cardiovascular diseaseMónica Chávez Vivas Ph.D¹, Carlos A. Sánchez² MD, Antonio J. Tascón³ MD.Esp

1 Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Medicina. Grupo de Investigación GIMMEIN, Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia. 2 Unidad de cuidados intensivos. Hospital Piloto de Popayan. Cauca, Colombia. 3 Profesor catedrático. Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Medicina. Universidad Libre, Seccional Cali, Colombia. Unidad de Cuidados Intensivos. Clínica Versalles, Cali, Colombia.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de Julio de 2021

Aceptado después de revisión

el 20 de Agosto de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
Biomarcadores.
Interleucina-6.
Interleucina-12.
Factor de necrosis tumoral- α .
Riesgo cardiovascular.

Keywords:

Atherosclerotic cardiovascular disease.
Biomarkers.
Interleukin-6.
Interleukin-12.
Tumor Necrosis Factor- α .
Cardiovascular risk.

RESUMEN

Introducción: Algunas citocinas inflamatorias tienen un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y, por tanto, en la enfermedad cardiovascular. El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles plasmáticos de interleucina (IL) -6, IL-12 y factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) en pacientes con factores de riesgo cardiovascular con y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD).

Material y Métodos: Se incluyó un total de 114 muestras de plasma de pacientes con ASCVD y controles de la misma edad sin insuficiencia cardíaca con factores de riesgo de ECV. Estudiamos la asociación de marcadores inflamatorios con factores de riesgo cardiovascular. El rendimiento del ensayo de la medida de los niveles de IL-6, IL-12 y FNT- α se comparó con la puntuación de riesgo de ASCVD mediante curvas de características operativas del receptor (ROC).

Resultados: El análisis univariado mostró asociación estadísticamente significativa con eventos cardiovasculares para individuos > 76 años, dislipidemia y con niveles plasmáticos elevados de FNT- α , IL-6 e IL-12 que tuvieron un nivel de significación de $P < 0,05$. Después del ajuste para otros factores de riesgo de ASCVD establecidos, los niveles plasmáticos de IL-6 (OR = 9,413, IC del 95% 2,470-35,881, $P = 0,001$) y TNF- α (OR = 14,914, IC del 95% 3,544-62,758, $P < 0,01$) demostraron ser predictores independientes de ASCVD.

Conclusiones: Aunque el FNT- α y la IL-6 plasmáticos están elevados en pacientes con alguna enfermedad cardiovascular aterosclerótica, su sensibilidad y especificidad para predecir el ASCDV fue limitada.

Plasma levels of IL-6, IL-12 and TNF- α in patients with and without atherosclerotic cardiovascular disease

ABSTRACT

Background: Some inflammatory cytokines have an important role in the development of atherosclerosis and therefore of cardiovascular disease. The objective of this study was to evaluate the plasma levels of interleukin (IL)-6, IL-12 and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in patients with cardiovascular risk factors with and without atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).

Methods: A total of 114 plasma samples of patients with ASCVD and age-matched non-heart failure controls with CVD risk-factors were included. We studied the association of inflammatory markers with cardiovascular risk factors. Performance of IL-6, IL-12 and TNF- α assay were compared with ASCVD risk score through receiver operating characteristic (ROC) curves.

Results: Univariate analyses showed a statistically significant association with cardiovascular events for individuals > 76 years, dyslipidemia, and with high plasma levels of TNF- α , IL-6, and IL-12 that had a significance level of $P < 0.05$. After adjustment for other established ASCVD risk factors, plasma levels of IL-6 (OR = 9.413, 95% CI 2.470-35.881, $P = 0.001$) and TNF- α (OR = 14.914, 95% CI 3.544-62.758, $P < 0.01$) were proved to be independent predictors of ASCVD.

Conclusions: Although plasma TNF- α and IL-6 are elevated in patients with some atherosclerotic cardiovascular disease, its sensitivity and specificity for predicting ASCDV was limited.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados del mundo occidental^{1,2,3,4}.

Los informes del año 2012 en América Latina y el Caribe establecieron a las ECV como la principal causa de mortalidad, representando el 33,7% de las tasas de mortalidad total⁵. En Colombia, durante el período 1998-2011, el 23,5% del total de muertes se debió a las ECV^{3,4,8}.

El aumento de los informes relacionados con las ECV se atribuye principalmente a estilos de vida poco saludables, al crecimiento económico en los países en desarrollo y al aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados^{3,4}.

Las ECV agrupa a trastornos del corazón y los vasos sanguíneos y varias de ellas son consecuencia de la aterosclerosis, razón por la cual se utiliza actualmente el término enfermedad cardiovascular aterosclerótica, abreviado como ASCVD por sus siglas en inglés de atherosclerotic cardiovascular disease, que integra la enfermedad arterial coronaria (EAC), enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis aórtica y enfermedad arterial periférica (EAP).

Varios estudios han demostrado la importancia de factores de riesgo cardiovascular como la edad, enfermedad metabólica, antecedentes familiares de ECV, dislipidemias, consumo de alcohol, tabaquismo, sobrepeso y obesidad, inactividad física, hipertensión (HTA), entre otros. Estos factores de riesgo explican alrededor del 80% de las muertes en todo el mundo^{5,9}. Sin embargo, estas enfermedades tienen un origen multifactorial con la participación de factores genéticos y ambientales, por lo que la predisposición genética a la enfermedad es una condición relevante⁹. En este sentido, se están investigando algunos biomarcadores que se relacionan con el desarrollo de las ECV^{10,11}.

En los últimos años se viene estudiando el papel de las citoquinas inflamatorias en el desarrollo de la aterosclerosis y por lo tanto, en las ECV. Algunas investigaciones establecen que las concentraciones de estas citoquinas pueden utilizarse como biomarcadores de progresión de la enfermedad^{10,11,12,13}. Múltiples estudios han demostrado que los niveles elevados de IL-6, IL-12 y FNT- α se asocian con un mayor riesgo de ECV^{14,15,16,17}.

Las diferencias étnicas hacen necesario realizar estudios locales considerando la carga genética de cada población y por tanto sus posibles diferencias en el nivel de riesgo de desarrollar la enfermedad^{9,10,11}.

El objetivo de este estudio fue examinar la asociación de marcadores inflamatorios (IL-6, IL-12 y FNT- α) con el riesgo cardiovascular en pacientes con y sin evento cardiovascular.

Conocer las características generales de las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo ambientales y genéticos es una herramienta importante que permite generar el conocimiento científico necesario para proponer acciones preventivas y diagnósticas con el fin de mejorar la salud del individuo, además de fuente de información para la formulación de las políticas de salud pública.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objeto de estudio

Entre mayo y noviembre de 2019 se realizó un estudio prospectivo en 114 pacientes ambulatorios con al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: Diabetes Mellitus (DM), HTA, hiperlipidemia, fumador actual, ingesta habitual de alcohol y aterosclerosis establecida como enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Definición de factores de riesgo cardiovascular

La DM se definió por la medida de glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg / dl o por el uso de tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales. La HTA se consideró en pacientes con una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o tratamiento con medicación antihipertensiva. La dislipidemia se definió como un nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dl y un nivel de colesterol HDL < 40 mg/dl (Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol), o el uso de una terapia para reducir el colesterol. El tabaquismo se clasificó como tabaquismo actual (definido como ≥ 5 cigarrillos por día en promedio) y la ingesta habitual de alcohol como el consumo de alcohol de ≥ 20 g/día. El índice de masa corporal (IMC) se calculó usando la fórmula peso (kg)/altura (cm²). Se utilizó un IMC > 30 kg/m² para definir la obesidad¹⁸.

En el grupo de ASCVD se consideró: EAC por infarto agudo de miocardio (diagnosticado por elevación de marcadores cardíacos y anomalías electrocardiográficas y confirmado por cateterismo cardíaco), Enfermedad cerebrovascular (diagnosticada por tomografía computarizada), EAP (diagnóstico basado en estenosis de arterias primarias o extremidades inferiores confirmado por arteriografía o con necesidad de amputación, y otras afecciones isquémicas como isquemia mesentérica o neuritis óptica).

Los participantes fueron excluidos del estudio por los siguientes motivos: pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan sufrido un infarto agudo de miocardio en los últimos 6 meses o por falta de información en relación a enfermedades concomitantes, como infecciones, enfermedad renal o hepática aguda o crónica, cáncer o enfermedad autoinmune.

Para analizar la asociación de las citocinas con el riesgo de una primera ASCVD, se excluyeron los participantes con ECV previa (n = 39); es decir, aquellos que habían informado una ECV anterior en el cuestionario y/o aquellos en los que se había registrado un diagnóstico de ECV antes de la fecha de ingreso.

Medidas bioquímicas

La muestra de sangre se recogió por venopunción en vacutainers estériles de 15 ml y los tubos se centrifugaron inmediatamente durante diez minutos a 3000 rpm y el plasma se almacenó en alícuotas a -70°C .

Las concentraciones de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

(HDL-c) se determinaron enzimáticamente. El nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) se analizó utilizando un método indirecto.

Medición de marcadores inflamatorios

El análisis de citocinas: IL-6 y FNT- α se realizó mediante un inmunoensayo enzimático con kit ELISA humano (*Elabscience Biotechnology Inc. EE. UU.*) Siguiendo las instrucciones del fabricante. El límite detectable para la IL-6 fue de 0,10 pg/ml, y los coeficientes de variación medios entre ensayos e intraensayos fueron de 7,1% y 9,9%. Para el FNT- α , el límite mínimo de detección del ensayo fue de 1,01 pg/ml y los coeficientes de variación interensayo e intraensayo fueron del 12,5% al 16,5%. En el caso de la IL-12p70 plasmática, se midió con un kit ELISA comercial (*Enzo Life Sciences, Suiza*) con un umbral de detección de 7,8 pg/mL. Las variabilidades intra e interensayo fueron del 7% y el 8%, respectivamente. Los valores se midieron por duplicado y se informó el valor promedio para ambos ensayos. Los niveles plasmáticos de estas citocinas están por debajo del límite de detección en sujetos sanos.

Puntaje de riesgo ASCVD

La puntuación de riesgo de ASCVD se calculó teniendo en cuenta las pautas de 2013 de la *American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)* para estimar la puntuación de riesgo a 10 años para hombres y mujeres de entre 40 y 79 años para un evento de ASCVD. Las variables que se utilizaron para estimar el riesgo fueron: edad, sexo, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, presión arterial sistólica, diabetes y tabaquismo actual¹⁹. Se consideró riesgo intermedio cuando la puntuación a los 10 años fue de 5-7,5%.

Análisis estadístico

Las características basales de la población de estudio se informan de acuerdo con los altos niveles de citocinas evaluados. Para las variables distribuidas normalmente, se utilizaron la media y la desviación estándar, mientras que los niveles de las variables no paramétricas se expresaron como mediana [intervalo de confianza (IC) del 95%] y se analizaron mediante la prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon entre grupos con la prueba de χ^2 , con un valor de $p < 0,05$ que se consideró estadísticamente significativo.

Se utilizaron modelos de regresión logística para estimar el Odds Ratio (OR), expresado con sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para los factores de riesgo cardiovascular o ASCVD en relación con los niveles de IL-6, IL-12 y FNT- α como dependientes. variables. Las variables con nivel de significancia en la prueba univariante se evaluaron mediante un análisis de regresión logística multivariante. Se utilizaron curvas ROC (*receiver-operating characteristic*) para evaluar el poder discriminatorio de IL-6, IL-12 y FNT- α para determinar ASCVD. Todos los aná-

lisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS Vs 25.00 para Windows (*SPSS Inc, Chicago, Ill*).

Consideraciones éticas

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética Médica en ambos sitios del estudio. Todos los pacientes o representantes legales dieron su consentimiento informado por escrito después de estar suficientemente informados sobre los objetivos y procedimientos.

RESULTADOS

Características clínicas

En este estudio, el 43% de los participantes eran hombres con una mediana de edad e IMC de 67 (DE + 13,496) años y 26,76 (DE + 5,143) kg/m², respectivamente. La *tabla 1* muestra las características clínicas de los 114 participantes.

La presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) medias fueron 130,64 \pm 18,554 mm Hg y 70,67 \pm 22,428 mm Hg, respectivamente. Los niveles medios de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) fueron 204,96 \pm 23,260 mg/dl, 101,46 \pm 24,603 mg/dl y 44,36 \pm 13,987 mg/dl, respectivamente.

Los niveles medianos de IL-6, IL-12 y FNT- α fueron 1,50 pg/ml [1,00-50,0], 33,50 pg/ml [2,00-70,00] y 7,00 pg/ml [1,00-92,50], respectivamente.

El estudio tuvo 39 (34,2%) participantes con ASCVD (edad media 60,06 \pm 11,790 años, 14% hombres) en comparación con 75 (65,8%) participantes sin factores de riesgo cardiovascular (NoASCVD, edad media 69,85 \pm 13,172 años, 29% hombres).

Los grupos ASCVD y NASCVD no mostraron diferencias significativas en cuanto a edad, sexo, tabaquismo, perfil lipídico, obesidad y DM. La puntuación de riesgo ASCVD en 10 años de todo el grupo fue del 16,31 \pm 11,15%, sin diferencias entre grupos.

El grupo NASCVD tuvo una mayor media de niveles de HDL ($p = 0,001$) y una mayor prevalencia de hipertensión (90,7%, $p = 0,043$) y dislipidemia (70%, $p = 0,012$).

La presencia de ASCVD se asoció con niveles medios más altos de IL-6 (60,00 vs 1,25, $p < 0,001$), de IL-12 (55,00 vs 1,257, $p = 0,035$) y FNT- α (28,00 vs 1,50, $p = 0,001$) como se muestra en la *Tabla 1*.

Para el análisis, se consideraron altos los niveles de IL-6, IL-12 y FNT- α , por encima de 1,5 pg/ml, 33,5 pg/ml y 7,00 pg/ml, respectivamente.

Un total de 57 pacientes presentaron niveles elevados de IL-12, 26 (45,6%) de ellos tenían ASCVD ($p = 0,010$) y de los 31 pacientes con niveles elevados de IL-6, 23 (74,2%) tenían ASCVD ($p = 0,000$). Entre 60 pacientes con niveles elevados de FNT- α , 34 (56,7%) tenían ASCVD, mientras que 5 (38,3%) de 54 pacientes con FNT- α $< 7,000$ pg/ml tenían ASCVD ($p < 0,001$).

En el grupo de pacientes NASCVD se estableció la relación entre los niveles de citocinas con los factores de riesgo

TABLA 1

Características basales de los pacientes con enfermedad cardiovascular (n = 39) y sin enfermedad cardiovascular (n = 75).

Característica	Total (n=114)	ASCVD	No-ASCVD	Valor P
Sexo Masculino n (%)	49 (43)	16 (41)	33 (44)	0,641
Edad (promedio ± DS)	67 + 13,496	60,06 + 11,790	69,85 + 13,172	
Medida antropométricas				
IMC, kg/m ²	26,76 + 5,143	29,37 + 5,704	25,61 + 4,443	0,056
Marcadores bioquímicos (mg/dL)				
Colesterol total	204,96 + 23,260	212,89 + 14,033	201,46 + 25,638	0,274
HDLc	44,36 + 13,987	41,24 + 12,177	45,74 + 14,577	0,001*
LDL-C	101,46 + 24,603	101,20 + 21,643	101,58 + 25,936	0,472
Triglicéridos	177,59 + 80,242	188,26 + 121,555	172,86 + 53,042	0,328
Presión arterial sistólica (mmHg)	130,64 + 18,554	126,46 + 24,175	130,54 + 18,554	0,550
Presión arterial diastólica (mmHg)	70,67 + 22,428	69,69 + 13,308	71,10 + 25,513	0,123
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador actual n (%)	22 (19,3)	5 (12,8)	17 (22,7)	0,321
Bebedor actual n (%)	21 (18,4)	3 (7,7)	18 (24)	0,067
Obesidad n (%)	20 (17,5)	4 (10,3)	16 (21,3)	0,231
HTA n (%)	93 (81,6)	25 (64,1)	68 (90,7)	0,043*
DM n (%)	33 (28,9)	8 (20,5)	25 (33,3)	0,301
Dislipidemia n (%)	90 (78,9)	36 (92,3)	54 (72)	0,012*
Puntaje ASCVD (promedio + DE)	16,31 ± 11,15	18,25±11,204	15,29±10,991	0,526
Marcador inflamatorio				
IL-6 (pg/mL), Mediana [25th-75th]	1,50 [1,00-50,0]	60,00 [10,00-125,00]	1,25 [1,00-3,13]	P<0,001*
IL-6 alta (%)	30 (26,3)	20 (57,1)	10 (12,7)	P<0,001*
IL-12 (pg/mL), Mediana [25th-75th]	33,50 [2,00-7,00]	55,00[3,90-27,00]	1,257 [0,980-1,613]	0,035*
IL-12 alta (%)	57 (50)	13 (37,1)	44 (55,7)	0,068
FNT-α (pg/mL), Mediana [25th-75th]	7,00 [1,00-92,50]	28,00 [7,00-100,00]	1,50 [0,342-0,613]	0,001*
FNT-α alta (%)	59 (51,8)	33 (94,3)	26 (36,7)	P<0,001*

IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura-cadera, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión. ASCVD: Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. NCVD: sin enfermedad cardiovascular. * diferencia significativa: p≤0,05

cardiovascular (Tabla 2). En este grupo, los pacientes mayores de 76 años tenían niveles significativamente altos de IL-6 y FNT-α (17,3%, p = 0,021; 34,7%, p <0,001, respectivamente). No hubo asociaciones entre IL-6, IL-12 o FNT-α y DM, HTA, obesidad, fumador o bebedor.

Según la puntuación ASCVD, entre los 75 pacientes incluidos, 19 (16,7%) tenían un riesgo bajo, 8 (7%) tenían un riesgo intermedio y 48 (42,5%) tenían un riesgo alto.

Asociaciones de citocinas individuales con ASCVD.

En el análisis univariado se observó una asociación estadísticamente significativa con eventos cardiovasculares para individuos >76 años, dislipidemia y con niveles plasmáticos elevados de TNF-α, IL-6 e IL-12 con un nivel de significancia de P<0,05. Después del ajuste para otros factores de riesgo de ASCVD establecidos, los niveles plasmáticos de IL-6 (OR=9,413, IC del 95% 2,470-35,881, P=0,001)

y TNF-α (OR=14,914, IC del 95% 3,544-62,758, P<0,01) demostraron ser predictores independientes de ASCVD. El modelo de regresión logística multivariado confirmó también la independencia de la dislipidemia (OR = 15,680, IC 95% 2,067-118,958, P=0,008) (Tabla 3).

En el caso de la IL-12, a pesar que se asoció significativamente con ASCVD, este efecto se atenuó por completo y dejó de ser significativo después del ajuste por factores de riesgo de ASCVD establecidos en el análisis multivariado.

El área bajo la curva ROC (AUC) compara el rendimiento de la puntuación de riesgo de IL-6, IL-12, FNT-α y ASCVD e indica una mayor precisión con IL-6 y FNT-α. El AUC promedio para IL-6, IL-12, FNT-α y ASCVD fueron; 0,780 (IC del 95%: 0,683-0,876), 0,677 (IC del 95%: 0,568-0,786), 0,702 (IC del 95%: 0,604-0,801) y 0,572 (IC del 95%: 0,460-0,685), respectivamente. Las tres citocinas representan un aumento en comparación con ASCVD (Figura 1).

TABLA 2

Marcadores de inflamación según factores de riesgo tradicionales en pacientes sin enfermedad cardiovascular (n = 75).

Características	IL-6 alta	Valor P	IL-12 alta	Valor P	FNT-α alta	Valor P
Rango de edad (años)						
45-55	7 (9,3)	0,419	12 (16)	0,469	10 (13,3)	0,611
56-65	5 (6,7)	0,417	10 (13,3)	0,258	6 (8)	0,128
66-75	4 (5,3)	0,076	18 (24)	0,131	16 (21,3)	0,751
>76	13 (17,3)	0,021*	13 (17,3)	0,293	26 (34,7)	P<0,001*
Fumador actual	6 (8)	0,891	8 (10,7)	0,167	14 (18,7)	0,198
Bebedor actual	4 (5,3)	0,402	6 (8)	0,030	7 (9,3)	0,050
Obesidad	3 (4)	0,197	8 (10,7)	0,325	11 (14,7)	0,855
HTA	22 (29,3)	0,133	50 (66,7)	0,140	44 (58,7)	0,125
DM	5 (6,7)	0,072	14 (18,7)	0,302	18 (24)	0,706
Dislipidemia	26 (34,7)	0,431	48 (64)	0,168	48 (64)	0,771

IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión. * Diferencia significativa: p≤0,05

TABLA 3

Análisis univariado y multivariado de predictores de eventos cardiovasculares (n = 114)

Característica	Univariado OR (95% IC)	Valor P	Multivariado OR (95% IC)	Valor P
>76 años	5,294 (2,172-12,905)	P<0,001*	0,773 (0,193-3,086)	0,715
Tomador actual	2,006 (0,766-5,251)	0,152	1,502 (0,242-9,331)	0,662
Obesidad	1,745 (0,654-4,660)	0,263	2,294 (0,410-12,841)	0,345
HTA	1,700 (0,568-5,087)	0,339	1,802 (0,248-13,082)	0,561
Dislipidemia	4,667 (1,296-16,803)	0,012*	15,680 (2,067-118,958)	0,008*
IL-6 alta	12,039 (4,555-31,819)	P<0,001*	9,413 (2,470-35,881)	0,001*
IL-12 alta	2,839 (1,264-6,375)	0,010*	1,865 (0,485-7,172)	0,364
FNT-α alto	12,815 (4,474-36,708)	P<0,001*	14,914 (3,544-62,758)	P<0,001*

* Diferencia significativa: p≤0,05

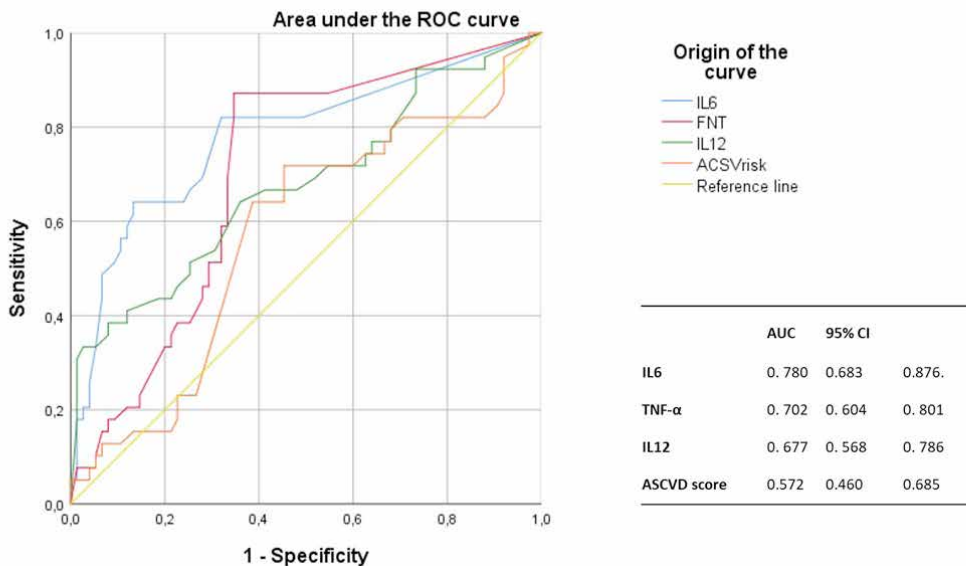


FIGURA 1.

Comparación entre curvas ROC de interleucina-6 (IL-6), IL-12, FNT-α y puntuación ASCVD. Los datos se expresan como área bajo la curva (AUC) e intervalo de confianza del 95%

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que en el grupo de pacientes sin enfermedad aterosclerótica (No-ASCVD), la HTA y dislipidemia fueron significativamente más frecuentes. Se ha demostrado que estos factores se asocian a un estado inflamatorio, debido a que los restos lipídicos oxidados estimulan la producción constante de especies reactivas de oxígeno (ROS) y estas a su vez actúan como inductores crónicos de citocinas proinflamatorias^{17,20,21,22,23,24}.

Después del ajuste por factores de riesgo de ASCVD establecidos, los altos niveles plasmáticos de IL-6 y FNT- α se asociaron con un mayor riesgo de ASCVD, (OR=9,413, IC del 95% 2,470-35,881, $P = 0,001$) y (OR, 14,914; IC del 95%: 3,544 a 62,758; $p < 0,001$), respectivamente. Además, en el grupo de personas mayores de 76 años se presentaron niveles elevados de IL-6 y FNT- α de forma significativa ($p=0,021$).

Las citocinas IL-6 y FNT- α actúan en el sistema cardiovascular de forma perjudicial en general. Estudios previos han encontrado asociación significativa entre los niveles plasmáticos de IL-6 con el riesgo cardiovascular, particularmente en la gravedad de la EAC, la progresión a insuficiencia y la mortalidad^{14,25,26,27}. Esto se debe a que la IL-6 influye en algunos componentes cardiovasculares, como la activación de células endoteliales, tiene efectos protrombóticos sobre las plaquetas y promueve la acumulación de macrófagos lipidóforos^{12,13}. Se ha visto que los niveles plasmáticos de la IL-6 aumentan con la edad y se asocian con una mayor mortalidad en personas mayores de 65 años sin discapacidad por causas tanto cardiovasculares como no cardiovasculares²⁶. Harris y cols, demostraron en su estudio que los niveles circulantes más altos de IL-6 estaban asociados con la mortalidad en esta muestra poblacional de personas mayores sanas²⁸.

En el caso del FNT- α , se ha documentado que influye en la patogénesis de la aterosclerosis porque participa en la síntesis de proteínas de fase aguda, como la PCR, y otras citocinas, como IL-1 e IL-6, que actúan como factores de riesgo en las enfermedades cardiovasculares^{20,21}. Los valores elevados de FNT- α y sus receptores plasmáticos solubles se han asociado con insuficiencia cardíaca, IAM y ASCVD^{11,13,15}.

Howerton y cols en su revisión concluyen que el FNT- α contribuye en el estado inflamatorio crónico y al desarrollo y progresión de la insuficiencia cardíaca crónica¹⁵. Los estudios han demostrado la correlación entre la gravedad de la insuficiencia cardíaca y los niveles de citocinas proinflamatorias TNF- α y uno de sus mediadores secundarios IL-6^{14,16}.

Aunque, los niveles plasmáticos de la IL-6 y del FNT- α se identificaron como predictores independientes más poderosos para predecir ASCVD, el área bajo la curva ROC de IL-6 fue mayor que el de FNT- α , lo que indica, que puede ser más precisa. Esto puede explicarse por el hecho de que la IL-6 juega un papel más temprano y central en el proceso de regulación proinflamatoria^{29,30,31}.

Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de las dos citocinas medidas en las curvas ROC, fueron solo moderadas, por lo que siempre se produjo una mejora en la sensibilidad a expensas de una reducción en la especificidad, y viceversa. Por lo que con estos resultados no podemos asegurar que los niveles plasmáticos altos del FNT- α o la IL-6 sean buenos predictores de ASCVD como se afirma en estudios previos. Otras variables deben ser consideradas como las características étnicas que pueden influir en los niveles de estas citocinas, que es una limitante de este estudio al no ser tenida en cuenta.

CONCLUSIONES

Los principales hallazgos del presente estudio indican que los niveles circulantes de FNT- α e IL-6 están elevados en pacientes con alguna ASCVD y la probable utilidad de los títulos de estas citocinas para evaluar el pronóstico de pacientes con ASCVD.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO). HEARTS technical package. <https://www.who.int/publications-detail/heart-technical-package> (acceso Julio 26, 2019). 2018.
2. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (acceso 17 Mayo 2017).
3. Gersh B, Sliwa K, Mayosi BM, et al. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: Global implications. *Eur Heart J* 2010; 31: 642 - 648.
4. Bowry AD, Lewey J, Dugani SB, et al. The Burden of Cardiovascular Disease in Low- and Middle-Income Countries: Epidemiology and Management. *Can J Cardiol* 2015; 31: 1151 - 1159.
5. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS One* 2013; 8: e54056.
6. Mora-Pabón G. Research on heart failure in Colombia, time to take a step forward. *Rev Fac Med Hum* 2018; 66: 137 - 138.
7. Chaparro P, Castañeda-Orjuela C, León-Quevedo W, et al. Cardiovascular Disease Mortality among Under 75 Years Old Population: An Analysis in Colombia of 1998-2011 Period. *Int J Med Sci Public Health* 2015; 5: 325 - 338.
8. Pan American Health Organization. Regional Consultation: Priorities for Cardiovascular Health in the Americas. Key Messages for Policymakers. <http://www.cardiosource.org/acc/internationalcenter/~media/Files/ACC/International/Priorities.ashx> (acceso 20 Julio 2012).
9. Karmali KN, Persell SD, Perel P, et al. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: CD006887.
10. Dhingra R, Vasan, RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med* 2017; 27: 123 - 133.
11. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 438 - 444.
12. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, et al. Role of Inflammation in Heart Failure. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19: 27.
13. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. *Intern Med J* 2016; 70: 252 - 255.
14. Hanberg JS, Rao VS, Ahmad T, et al. Inflammation and cardio-renal interactions in heart failure: a potential role for interleukin-6. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 933 - 934.