



Artículo original

Determinación de niveles de interleucina-6 como factor pronóstico de amputación en isquemia arterial aguda periférica

Wilfredo Valenzuela Téllez,* Enrique Elguero Pineda*

RESUMEN

Introducción: La interleucina-6 participa en la aterogénesis y en el fenómeno aterotrombótico más catastrófico; la isquemia arterial periférica es una de las causas más frecuentes de la amputación de una extremidad. El objetivo de esta investigación fue evaluar el pronóstico de los niveles elevados de interleucina-6 para eventos de amputación en isquemia arterial periférica. **Objetivo:** El presente trabajo tiene como objetivo demostrar que los niveles altos de interleucina-6 pueden ser considerados como factor pronóstico de amputación en isquemia arterial aguda periférica. Por lo tanto, es de medular importancia conocer y tomar en cuenta que a través de la medición de interleucina-6 se puede identificar el pronóstico y evolución de los pacientes. **Material y métodos:** El estudio que se planea realizar es de tipo prospectivo, longitudinal, comparativo y analítico, el cual se llevará a cabo en el Área de Urgencias del Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos» en un periodo comprendido de enero de 2009 a octubre de 2010. Se trabajará con pacientes tanto masculinos como femeninos, comprendidos de 18 hasta 85 años que presenten isquemia arterial aguda periférica y que ingresen al área de Urgencias. **Resultados:** En este estudio se encontró que la edad promedio fue de 69 años, con un porcentaje de 62.5% hombres y 32.5% mujeres, así como el promedio de interleucina-6 fue de 13.5%, para amputación. **Conclusiones:** Durante el estudio se encontró que los niveles de interleucina-6 > 10 pg/mL en isquemia arterial aguda periférica se asociaron significativamente a más eventos de amputación durante la hospitalización.

Palabras clave: Interleucina 6, pronóstico, isquemia arterial.

ABSTRACT

Introduction: Interleukin-6 is involved in atherogenesis and atherothrombotic most catastrophic phenomenon; peripheral arterial ischemia is one of the most frequent causes of limb amputation. The aim of this study was to evaluate the prognosis of high levels of interleukin-6 event of amputation in peripheral arterial ischemia. **Objective:** This paper aims to demonstrate that high levels of interleukin-6 can be considered as prognostic factor for amputation in acute peripheral arterial ischemia. Therefore it is of core importance to know and be aware that by measurement of interleukin-6 can identify the prognosis and outcome of patients. **Material and methods:** The study that is planned is of type: a prospective, longitudinal, comparative and analytical, which will be held in the Emergency Department of the Regional Hospital «Lic. Adolfo López Mateos» degree in a period January 2009 to October 2010. It will work with both male and female patients, including 18 years to 85 years who have acute peripheral arterial ischemia who enter the emergency area. **Results:** This study found that average age was 69 years, with a percentage of 62.5% men and 32.5% women, so an average of interleukin 6 was 13.5% for amputation. **Conclusions:** During the study found that IL-6 levels > 10 pg/mL in acute peripheral arterial ischemia were significantly associated with amputation more events during hospitalization.

Key words: Interleukin 6, prognosis, artery ischemia.

* Médicos adscritos al Servicio de Urgencias Adultos Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos», ISSSTE.

Correspondencia:

Enrique Elguero Pineda

Av. Universidad Núm. 1321, Col: Florida, Del: Álvaro Obregón, 01030, México, D.F. Tel: 5322 2321.

Recibido para publicación: 30 de enero de 2013.

Aceptado: 01 de marzo de 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/archivosdemedicinadeurgencia>

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los datos epidemiológicos de Estados Unidos de Norteamérica, se estima que la enfermedad arterial periférica afecta al 10% de pacientes mayores de 70 años; la presentación asintomática es la más frecuente; en el caso de claudicación se presenta en el 25% a cinco años del diagnóstico, así como manejo de revascularización a 10 años y amputación del 1 al 7% a los 10 años del diagnóstico.

En los estudios internacionales, la prevalencia es de 800/100,000 habitantes con una incidencia anual de 100-270/100,000 y una tasa anual de mortalidad de 100/100,000 (duplicándose la tasa por edad cada cinco años de incremento).

En México, a lo largo del presente año los niveles de mortalidad por enfermedad vascular han descendido; el análisis muestra un aumento en la esperanza de vida en hombres a 70.7 y en mujeres a 77 años. La tasa bruta de mortalidad actualmente es de 4.4 defunciones por cada 1,000 habitantes.

ANTECEDENTES

La obstrucción arterial periférica se caracteriza por la interrupción del flujo sanguíneo a un determinado territorio del organismo, como consecuencia de la oclusión.

En cuanto a la epidemiología, la insuficiencia arterial aguda es la patología invalidante más frecuente en la población adulta, constituyendo la causa más importante de incapacidad. La incidencia y mortalidad son mayores en el sexo masculino y se incrementan con la edad. La incidencia racial varía mucho en los distintos países, pero en los EUA es mayor en la población negra, seguida por la blanca, siendo menor en los hispanos y asiáticos.

Algunos estudios han confirmado que los factores de riesgo mayores (diabetes, hipertensión, tabaquismo e hiperlipemia) están implicados en un 80-90% de las enfermedades cardiovasculares.

Sexo. La prevalencia de la isquemia arterial aguda periférica, tanto sintomática como asintomática, es mayor en varones que en mujeres, sobre todo en la población más joven, ya que en edades muy avanzadas prácticamente no se alcanzan diferencias entre ambos grupos. Además, la frecuencia en los varones es mayor en los grados de afectación más severa (isquemia crítica).

Edad. Es el principal marcador de riesgo de isquemia arterial aguda periférica. Se estima que la prevalencia de claudicación intermitente en el grupo de 60-65 años es del 35%. Sin embargo, en la población 10 años mayor (70-75 años), la prevalencia se incrementa hasta alcanzar un 70%.

Tabaco. En algunos estudios se ha encontrado una asociación más fuerte entre el abuso de tabaco y la isquemia arterial aguda periférica que entre el abuso de tabaco y la cardiopatía isquémica. Además, los fumadores más severos no sólo tienen mayor riesgo de isquemia arterial aguda, sino que presentan las formas más graves que ocasionan isquemia crítica. El abandono del tabaco se ha acompañado de una reducción en el riesgo de isquemia arterial aguda y se ha comprobado que, aunque el riesgo de experimentar isquemia arterial aguda en ex-fumadores es siete veces mayor que en no fumadores, en los fumadores activos es 16 veces más elevado. Por otra parte, la permeabilidad tanto de los injertos de derivación aorto-coronaria venosos como de los protésicos se reduce en pacientes fumadores. La tasa de amputaciones y la mortalidad también son mayores en sujetos fumadores.

Diabetes. La diabetes es un factor de riesgo no sólo cualitativo sino cuantitativo, ya que por cada aumento del 1% de la hemoglobina glucosilada se produce un incremento del 25% en el riesgo de isquemia arterial aguda. La afectación de vasos distales de las extremidades es típica y, junto con la microangiopatía y la neuropatía, implican una mala respuesta a la infección y un trastorno específico de la cicatrización, y condicionan un riesgo de amputación hasta 10 veces superior al de los pacientes no diabéticos. Cabe destacar que en los pacientes diabéticos pueden obtenerse valores anormalmente altos de presión en el tobillo y, por tanto, falsos negativos en la valoración del índice tobillo/brazo (ITB).

Hipertensión. Su importancia como factor de riesgo es inferior a la diabetes o el tabaquismo. No obstante, se considera que el riesgo de isquemia arterial aguda es el doble en los pacientes hipertensos que en los controles.

Dislipidemia. En varios estudios epidemiológicos se ha demostrado que la elevación del colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se asocian con una mayor mortalidad cardiovascular.

Los factores de riesgos independientes para el desarrollo de isquemia arterial aguda de extremidades son: el colesterol total, el cLDL, los triglicéridos y la lipoproteína. En el estudio de Framingham se comprobó que el cociente colesterol total/cHDL fue el mejor predictor de isquemia arterial aguda. Se ha comprobado que el tratamiento de la hiperlipidemia reduce la progresión de la isquemia arterial aguda y el desarrollo de isquemia crítica.

Fisiopatología

Se entiende como insuficiencia arterial periférica al conjunto de cuadros sindrómicos, agudos o crónicos, generalmente derivados de la presencia de una

enfermedad arterial oclusiva, que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades. En la gran mayoría de las ocasiones, el proceso patológico subyacente es la enfermedad arterosclerótica, y afecta preferentemente a la vascularización de las extremidades inferiores, por lo que nos referiremos a esta localización. Desde el punto de vista fisiopatológico, la isquemia de las extremidades puede clasificarse en funcional y crítica.

La isquemia funcional ocurre cuando el flujo sanguíneo es normal en reposo pero insuficiente durante el ejercicio, manifestándose clínicamente como claudicación intermitente.

La isquemia crítica se produce cuando la reducción del flujo sanguíneo ocasiona un déficit de perfusión en reposo y se define por la presencia de dolor en reposo o lesiones tróficas en la extremidad.

En estas circunstancias, el diagnóstico preciso es fundamental, ya que hay un claro riesgo de pérdida de extremidad si no se restablece un flujo sanguíneo adecuado, mediante cirugía o tratamiento endovascular. Diferenciar ambos conceptos es importante para establecer la indicación terapéutica y el pronóstico de los pacientes con isquemia arterial aguda de extremidades.

El grado de afectación clínica dependerá de dos factores: la evolución cronológica del proceso (agudo o crónico) y la localización y la extensión de la enfermedad (afectación de uno o varios sectores).

En el estudio de Framingham¹⁸ se encontró que menos de un 2% de los pacientes con isquemia arterial aguda requirieron una amputación mayor. En pacientes con claudicación, el mejor predictor de progresión de enfermedad es el índice tobillo/brazo (ITB). Los pacientes con un ITB < 0.5 tienen un riesgo dos veces superior de precisar una cirugía de revascularización o una amputación mayor, frente a los pacientes con ITB > 0.5.

En el 32% de los pacientes coexistía enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y en un 24% había afectación de los tres territorios.

La prevalencia de isquemia arterial aguda en los pacientes diagnosticados con enfermedad coronaria llega a ser del 30%. En este grupo de pacientes, la mortalidad es 2.5 veces superior que la del grupo sin síntomas clínicos de isquemia arterial aguda.

Clasificación

La isquemia se clasifica en base a su inicio y severidad.

1) De acuerdo con su comienzo:

- Agudas: isquemia < 14 días.

- Subagudas: empeoramiento de los signos y síntomas (< 14 días).
- Crónicas: isquemia estable por más de 14 días.

2) De acuerdo con su severidad:

- Incompletas: viabilidad del miembro intacta.
- Completas: existe afectación del miembro.
- Irreversibles: miembros no viables.

Síntomas y signos de la obstrucción arterial aguda:

- *Pain*: Dolor
- *Paresthesia*: Parestesias
- *Paralysis*: Parálisis
- *Pallor*: Palidez
- *Perishing cold*: Hipotermia
- *Pulselessness*: Sin pulsos

El dolor en los casos de oclusiones arteriales agudas es de inicio súbito, afectando toda la extremidad, siendo sus características urgentes, constantes, intensas, llegando en ocasiones a ser intolerable; se acompaña de palidez e hipotermia distal al sitio de la obstrucción con marcada disminución del llenado capilar. Hay disminución de la motilidad de la extremidad con abolición de los reflejos tendinosos y ausencia de pulsos. Los cambios neurológicos comienzan con parestesias e hiperestesias, pudiendo llegar en etapas tardías a la anestesia. La cianosis, junto con las flictenas y la rigidez muscular isquémica, traducen lesiones irreversibles, no plausibles de revascularización. Finalmente, la gangrena, seca o húmeda, representa la muerte tisular.

Causas de insuficiencia arterial:

- Embolia
- Trombosis
- Traumatismos
- Aneurismas
- Enfermedades degenerativas
- Vasculitis

Las áreas afectadas con más frecuencia son:

- | | |
|---------------|-----|
| • Femoral | 46% |
| • Iliaca | 18% |
| • Aórtica | 14% |
| • Poplítea | 11% |
| • Mesentérica | 6% |
| • Humeral | 3% |
| • Renal | 1% |

Clasificaciones de la enfermedad arterial periférica

Rutherford		
Grado	categoría	evidencia clínica
0	0	Asintomático
I	1	Claudicación leve
I	2	Claudicación moderada
I	3	Claudicación severa o incapacitante
II	4	Dolor en reposo
III	5	Pérdida de tejido mínima
III	6	Pérdida de tejido mayor > 2/3 del pie

Diagnóstico

Se realiza en base a los hallazgos clínicos, siendo su topografía fácilmente localizable en base a la identificación sistematizada de los pulsos arteriales.

Resulta indispensable pensar en la entidad para establecer un diagnóstico de presunción, pudiendo confirmarse el mismo por exámenes complementarios.

1. Índice tobillo-brazo:

Se determina dividiendo la tensión arterial sistólica del tobillo por la tensión arterial sistólica del brazo, resultando normal la relación 1:1. Un índice de 0.9 o menos indica obstrucción, 0.5 o menos sugiere obstrucción de múltiples sitios arteriales. Un índice menor a 0.26 traduce un compromiso arterial severo.

La calcificación de medianos vasos es común en pacientes diabéticos, lo que se manifiesta como índices tobillo-brazo iguales o superiores a 1.2-1.3. En estos casos se utiliza la presión arterial sistólica del dedo del pie, siendo el valor normal mayor a 0.6.

Las interleucinas

Las citocinas o interleucinas son proteínas de bajo peso molecular esenciales para comunicación intercelular; son producidas por varios tipos celulares, principalmente por el sistema inmune (SI). Estos mediadores solubles controlan muchas funciones fisiológicas críticas, tales como: diferenciación y maduración celular, inflamación y respuesta inmune local y sistémica, reparación tisular, hematopoyesis, apoptosis y muchos otros procesos bio-

lógicos. A continuación se describe la biología básica de las citocinas y su papel central en la regulación de la respuesta inmune en salud y enfermedad.

Son producidas por diferentes tejidos y tipos celulares. Las citocinas secretadas por linfocitos se llaman linfocinas y aquellas producidas por macrófagos (Mf) son monocinas.

La interleucina-6 (IL-6) es una glucoproteína segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizada en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citosina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

Es un pirógeno endógeno que estimula en la hipófisis la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH). Interviene en la producción de inmunoglobulinas, en la diferenciación de linfocitos B, activa a los linfocitos T, citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y es la responsable, junto con la IL-1, de la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, en especial fibrinógeno.

Son muchas las entidades clínicas donde las citocinas y sus cadenas están comprometidas soslayando la posibilidad de entender mejor los procesos fisiopatológicos oscuros y ofrecer alternativas terapéuticas. La aplicabilidad experimental y clínica de las citocinas es estimulada por los grandes avances tecnológicos como la citometría de flujo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que nos permiten detectar las citocinas intracelulares.

Existen muchos aspectos relacionados con la biología y clínica de las citocinas; este artículo pretende ser la base sobre la cual se construye el conocimiento del rápidamente creciente campo de las citocinas; a éste seguirán otros artículos tratando de contestar preguntas que surgen después de leer este escrito, tales como: ¿Por qué y cómo las células se convierten?, ¿existen influencias ambientales, clínicas y biológicas en las cadenas de citocinas? ¿Cuáles son las consecuencias clínicas de la disregulación de citocinas? ¿Es posible la terapia con citocinas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el propósito de determinar niveles de interleucina-6 mayores de 10 Pg/dL en sangre, son pronóstico de amputación en isquemia arterial periférica.

Se llevó a cabo en el Servicio de Urgencias Adultos del Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos» en un periodo comprendido de enero de 2009 a octubre de 2010 (18 meses). Se trabajó con pacientes femeninos y masculinos comprendidos de los 18 hasta los 85 años que ingresaron al área de Urgencias con diagnóstico de isquemia arterial aguda periférica, teniendo una muestra de 40 pacientes.

Esta cifra se obtiene al revisar las estadísticas de ingresos en Urgencias de forma anual y se tiene como resultado que al año son 60-80 pacientes que llegan al Servicio.

Por lo tanto, después de analizar los datos estadísticos del hospital se define la muestra de 40 pacientes.

El método para tamaño de muestra de acuerdo con la fórmula de valor de Z, se realiza de la siguiente forma:

Por ser población finita se realizó la corrección siguiente:

El tamaño de la muestra se estimó con la fórmula:

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

- p = Cantidad de sujetos que presentan el fenómeno en estudio.
- q = Complemento de p.
- pq = 1.
- d² = Tamaño del efecto que se quiere lograr.
- Z = Índice de confiabilidad.
- Confianza = 90%.
- n = Tamaño de la población = 80 en un año.

Por ser población finita se realizó la corrección siguiente:

$$\frac{N(Z^2 \times p \times q)}{(d^2 \times N-1) + (Z^2 \times p \times q)} = \frac{N(Z^2 \times p \times q)}{(d^2 \times N-1) + (Z^2 \times p \times q)}$$

$$\frac{N(Z^2 \times p \times q)}{(0.0025 \times 79) + (3.8416 \times 0.12 \times 0.88)} = \frac{80(3.8416 \times 0.12 \times 0.88)}{0.1975 \times 0.4056096}$$

$$\frac{32.448768}{0.080107896} = 40.47 = 40 \text{ pacientes en total}$$

- Z = 1.96
- Z² = (1.96)² = 3.8416.
- p = 0.12 pacientes que requieren amputación.
- q = 0.88 pacientes que no requieren amputación.
- d² = 0.05 = 0.0025.

Criterios de inclusión

Pacientes que presentan isquemia arterial aguda periférica durante el periodo enero de 2009 a octubre de 2010 en el Servicio de Urgencias del Hospital «Lic. Adolfo Ló-

pez Mateos» del ISSSTE de ambos sexos, entre 18 y 90 años, y que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Que no den su consentimiento para entrar en el estudio.

Criterios de eliminación

Aquellos pacientes que pidan su alta voluntaria antes de valoración por angiología o que se pierda seguimiento durante el estudio.

RESULTADOS

Se realizó estudio prospectivo de un grupo de 40 pacientes, mayores de 18 años de edad, hombres y mujeres, los cuales tuvieran como característica común el diagnóstico conocido como enfermedad arterial isquémica periférica, que ingresaron al Servicio de Urgencias Adultos del Hospital «Lic. Adolfo López Mateos» del ISSSTE en un periodo comprendido de enero de 2009 a octubre de 2010.

Del grupo total de pacientes, la distribución de población fue 62.5% para hombres y 37.5% para mujeres, con un promedio de edad de 69 años, mediana de 71 y 16.62, promediando edad para hombres de 60.88 y para mujeres 75.85.

Las figuras 1 y 2 muestran que los niveles mayores de 10 pg/dL, se asociaron con pronóstico de amputación en enfermedad isquémica periférica.

Los pacientes portadores de enfermedad isquémica periférica, que no requirieron amputación presentaron niveles más bajos de interleucina-6.

En la figura 3 se muestra un panorama general de estudio, donde es posible analizar la concentración de interleucina-6 en pacientes amputados, no amputados, así como por sexo.

DISCUSIÓN

La insuficiencia arterial es un problema cada vez más frecuente en nuestro hospital; se trata de un aspecto clínico que se acompaña de una serie de repercusiones médico-administrativas, laborales y familiares de gravedad.

En la actualidad, se considera la aterosclerosis una enfermedad inflamatoria crónica, en la que interleucina-6 ha sido considerada el mediador central en la respuesta en fase aguda que acompaña la isquemia arterial aguda periférica.

El costo para el paciente y la institución es demasiado caro y sin muchas veces regresar a la vida normal. En este estudio se trató de conocer los valores de inter-

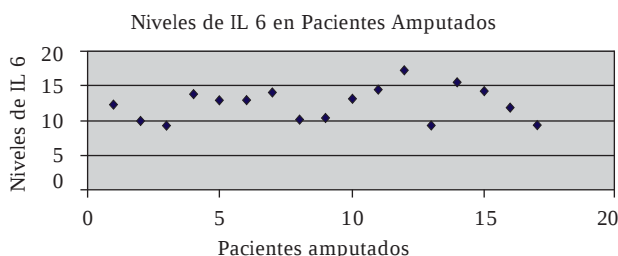


Figura 1. Relación entre los niveles de IL 6 en pacientes amputados.

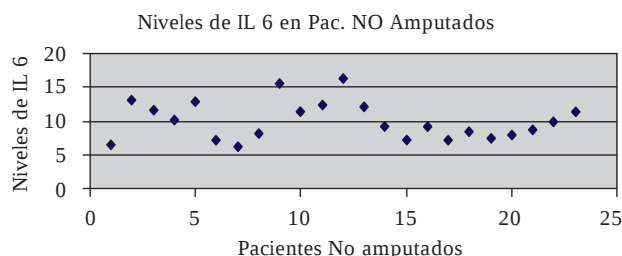


Figura 2. Relación entre los niveles de IL 6 en pacientes no amputados.

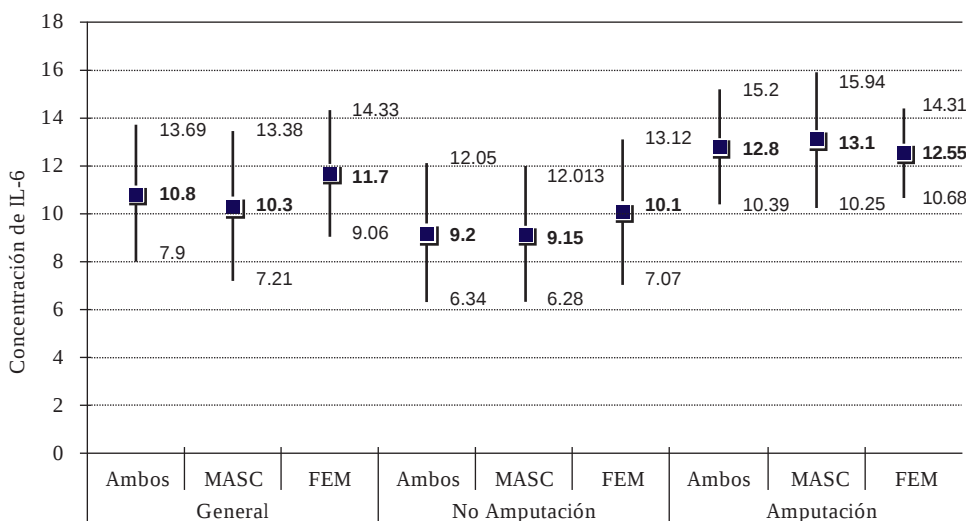


Figura 3. Relación entre los niveles de IL 6, género y presencia o no de amputación.

leucina-6 que tienen un peso sobre la presencia de este padecimiento, así como pronóstico de amputación.

Ridker y colaboradores encontraron en pacientes masculinos, aparentemente sanos, concentraciones mayores de 3.47 pg/mL en forma significativa, en comparación con controles, y un riesgo significativo de sufrir isquemia arterial aguda periférica.

El incremento de interleucina-6 y reducción del receptor soluble de interleucina-6 en pacientes con isquemia arterial aguda es consecuencia de este proceso inflamatorio y daño vascular. En nuestro estudio encontramos una asociación significativa entre los niveles altos de interleucina-6 en paciente con isquemia arterial aguda que terminaron en amputación, durante la fase hospitalaria, lo cual apoya esta hipótesis. La mayoría de los estudios en la literatura se basa en muestras pequeñas, incluso menores a la nuestra.

CONCLUSIONES

Los niveles de interleucina-6 por arriba de 10 pg/mL en los pacientes portadores de isquemia arterial aguda periférica se asocian significativamente a mayor número

de amputaciones, así como la asociación entre mayor edad y la presencia de dicha enfermedad. Fueron factores independientes para el punto final combinado: sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bowlin SJ, Madalie JH et al. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 418-430.
2. Criqui MH, Denember JO, Langer Rd et al. The epidemiology of peripheral disease. *Vasc Med* 1997; 221-226.
3. Dormandy J, Mahir M et al. Fate of the patients chronic ischemia. 1989; 30-50.
4. Gisson RJ, Smith S. Animal American Hearth Association Clinical platic.
5. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
6. Amstrong E, Morrow D, Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. II: Acute phase reactant and biomarkers of endothelial cell activation. *Circulation* 2006; 113: e152-e155.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
8. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-1896.
9. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004; 109: 2698-2704.

10. Kerr R. Interleukin-6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001; 115: 3.
11. Murabito JM, Evans JC, Nieto K et al. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham off spring study. *Am Heart J* 2002; 143: 961-965.
12. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47 (10): 1255-1256.
13. Águila MR, Marquina RM. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2007; 5 (4): 192-208.
14. Sánchez VKB, Ayala GF, Ocampo LCR, Balcazar VR. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2007; 5 (3).
15. Serrano HFJ, Martín CA. www.revespcardiolog.org
16. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990; 82: 1925-1931.
17. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2107-2113.
18. Hartford M, Wiklund O, Mattsson HL, Perers E, Person A, Herlitz J et al. CRP, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long-term follow-up. *Int J Cardiol* 2006; 108: 55-62.
19. Vitale C, Gebara O, Mercuro G, Wajngarten M, Silvestri A, Rosini P et al. Value of C-reactive protein levels and interleukin-6 in predicting levels in women at increased cardiovascular risk. *Maturitas* 2005; 50: 239-246.
20. Ueda K, Takahashi M, Ozawa K, Kinoshita M. Decreased soluble interleukin-6 receptor in patients with acute myocardial infarction.
21. Fernández VV, Matos DM, Maeso, Sancho SJ. Embolias de extremidades superiores. *Rev Española Angiol Cirg Vasc* 1998; XL (3): 93.
22. Martínez RE, Paz JJ. Trastornos circulatorios en cirugía. Reperusión en pacientes revascularizados de extremidades. *Educación e Investigación Clínica* 1994; 1 (3): 60-61.