

Reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa: correlación con parámetros clínicos y evolutivos

P. J. MARCHENA YGLESIAS, J. A. NIETO RODRÍGUEZ, S. SERRANO MARTÍNEZ¹, O. BELINCHÓN MOYA, A. CORTÉS CARMONA¹, A. DÍAZ DE TUESTA, M. J. BRUSCAS ALIJARDE, M. D. RUIZ RIBÓ

Servicios de Medicina Interna y ¹Análisis Clínicos. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

ACUTE REACTIVES AND MARKERS OF INFLAMMATION IN
VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE: CLINICAL AND EVOLU-
TION OUTCOMES

RESUMEN

Objetivo: Determinar si los reactantes de fase aguda, dímero D y las interleucinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8) en el momento de diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) se relacionan con alguna variable clínica y evolutiva relevante.

Material y métodos: Se estudiaron 100 pacientes con el diagnóstico de ETEV por pruebas de imagen. Se determinaron reactantes de fase aguda (proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y fibrinógeno), dímero D así como IL-6 e IL-8 en el momento del diagnóstico. Se recogieron los eventos clínicos más relevantes (recurrencia, hemorragia, síndrome postflebítico y mortalidad) durante un período de seguimiento de 12 meses.

Resultados: La IL-6 estaba elevada en 9 pacientes y la IL-8 en 3. Los factores de riesgo, la duración de los síntomas y la forma de presentación como embolismo pulmonar fueron similares entre los dos grupos. Los niveles de fibrinógeno estaban significativamente aumentados (585 ± 179 vs. 485 ± 154 mg/dl; $p = 0,05$) en el grupo de pacientes con IL-6 elevada. En los 12 meses de seguimiento la frecuencia de fallecimientos, recurrencias, hemorragias y síndrome postflebítico fueron 5, 3, 11 y 43, respectivamente. La VSG normal se asoció de forma significativa a la aparición de síndrome postflebítico ($17,8 \pm 14,5$ vs. $31,4 \pm 27,4$ mm/1ª h; $p = 0,016$). La supervivencia de los pacientes con cifras elevadas de IL-6 fue significativamente peor que la del resto de los pacientes ($p = 0,015$).

Conclusiones: Niveles elevados de IL-6 y los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) en el momento del diagnóstico de la ETEV podrían servir para identificar a los pacientes con mayor mortalidad y mayor probabilidad de desarrollar un síndrome postflebítico durante el primer año.

PALABRAS CLAVE: Interleucina 6. Interleucina 8. Reactantes de fase aguda. Dímero-D. Enfermedad tromboembólica venosa.

ABSTRACT

Objective: To assess the association of acute reactants and interleukin 6 and 8 (IL-6 & IL-8) at diagnosis of venous thromboembolic disease (VTD) and clinical outcome.

Methods: 100 patients were diagnosed of VTD by image tests. Acute reactants (C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), fibrinogen), D-dimer and IL-6 and IL-8 we measured at the moment of diagnosis. We made a 12 month follow-up of these patients to notice any clinical evolution outcomes (recurrences, bleeding, postphlebotic syndrome, death).

Results: IL-6 was increased in 9 patients and IL-8 in 3. The risk factors, time to diagnosis and pulmonary embolism rate were similar in both interleukin groups (normal and high levels). Fibrinogen levels were significantly increased in high IL-6 group (585 ± 179 vs. 485 ± 154 mg/dl; $p=0.05$). During follow-up there were 5 deaths, 3 recurrences, 11 bleedings and 43 postphlebotic syndromes. Normal ESR level was associated to postphlebotic syndrome (17.8 ± 14.5 vs. 31.4 ± 27.4 mm/1st h; $p=0.016$). Patients who had high levels of IL-6 had worse survival than these with normal levels ($p = 0.015$).

Conclusion: IL-6, ESR, and CPR at diagnosis of VTD could be useful to identified patients with higher risks of death and postphlebotic syndrome during the first year after diagnosis.

KEY WORDS: Interleukin 6. Interleukin 8. Acute reactants. D-dimer. Venous thromboembolic disease.

Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, Belinchón Moya O, Cortés Carmona A, Díaz de Tuesta A, Bruscas Alijarde MJ, Ruiz Ribó MD. Reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa: correlación con parámetros clínicos y evolutivos. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 105-110.

Trabajo subvencionado por una beca otorgada por la Consejería de Sanidad de la Junta de Comunidades de Castilla La Mancha: número de expediente del proyecto: 03055-00.

Trabajo aceptado: 17 de octubre de 2005

Correspondencia: Pablo Javier Marchena Yglesias. C/ Berlín, 63-65, 2º, 3ª esc B. 08029 Barcelona. e-mail: pjmy1@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) agrupa dos entidades de diferente significación clínica, la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) con una incidencia anual de 1 caso por cada 1.000 habi-

tantes (1). Hoy conocemos una creciente lista de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad tanto clínicos (viajes, inmovilización, cirugías, neoplasias, etc.) como analíticos (déficit de antitrombina III, proteína C y S, aumento de factor VIII, síndrome antifosfolípido, hiperhomocisteinemia, mutaciones en los genes de la protrombina, factor V y factor inhibidor de la proteína Z,...) que influyen de forma determinante en su aparición y que por tanto pueden ser útiles para establecer pautas de prevención y tratamiento. Sin embargo, en el campo clínico todavía quedan algunas lagunas en el conocimiento del pronóstico y sus posibles complicaciones a largo plazo. Es en este punto donde los reactantes de fase aguda y los marcadores de inflamación podrían desempeñar un papel importante.

Es bien conocido que la inflamación crónica es un factor de riesgo para la aterosclerosis y que la elevación de los marcadores de inflamación están asociados a eventos coronarios (2). Esta relación está menos demostrada en la ETEV. La interleucina 6 (IL-6) es una citoquina que promueve la coagulación sin afectar a la fibrinólisis mediante la estimulación de factores protrombóticos (factor VIII, plaquetas, fibrinógeno) y la reducción de los niveles de los inhibidores de la hemostasia como la antitrombina III y la proteína S (3). Por su parte, la interleucina 8 (IL-8) es una citoquina que estimula la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular mediante la activación de las integrinas de la pared. Su producción esta mediada por IL-1 β y el factor de necrosis tumoral α así como por cualquier otro estímulo viral o bacteriano (4). La asociación entre los marcadores de inflamación y la ETEV ha sido propuesta a través de modelos animales (5,6). Existen estudios en que se demuestra que están elevados en las TVP recurrentes (1), en la fase aguda de la enfermedad y que podrían constituir un nuevo factor de riesgo (4) pero que esa misma elevación podría ser más consecuencia de la inflamación de la pared venosa que causa de la misma (1,2) e incluso que la IL-6 podría ser útil en el diagnóstico del TEP (7). Es bien conocida la asociación entre PCR elevada y la ETEV idiopática (8). Sin embargo, una PCR normal no excluye el diagnóstico de ETEV (9) por lo que no puede ser usada como test de screening. Además, puede alterarse por procesos inflamatorios intercurrentes (10). También se ha propuesto que los niveles elevados de dímero D pueden ser utilizados como predictor de recurrencias (11) y de mortalidad si es mayor de 500 ng/ml a los seis meses (12).

Basándonos en esta premisas, el objetivo de este estudio es comprobar si los reactantes de fase aguda habituales (proteína C reactiva -PCR-, velocidad de sedimentación globular-VSG- y fibrinógeno), el dímero D y los marcadores de inflamación (IL-6, IL-8) en el momento del diagnóstico de la ETEV tienen correspondencia con algún parámetro clínico medido en términos de recurrencia, hemorragia, síndrome postflebítico y muerte en un seguimiento de 12 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron de forma prospectiva 100 pacientes consecutivos diagnosticados de ETEV por métodos de imagen (ecografía doppler color, flebografía, TAC helicoidal o gammagrafía pulmonar de perfusión). Los datos demográficos, clínicos y factores de riesgo se recogen de forma rutinaria el primer día de ingreso en un protocolo clínico en el Servicio de

Medicina Interna. A todos los pacientes se determinaron en las primeras 48 del ingreso la PCR (Inmunotubidimetría potenciada con látex; Roche Diagnostics®; Alemania; valor normal inferior a 8 mg/dl), VSG (SEDI System®; Alemania; valor normal inferior a 20 mm a la primera hora), fibrinógeno (ACL Advance Izasa®; España; valor normal inferior a 460 mgr/dl), dímero D (Técnica cuantitativa con látex; Hemos IL®, Instrumentation Laboratory, Italia; valor normal inferior a 500 ng/ml). Estas determinaciones fueron realizadas en el mismo día en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca. Además, se obtuvieron muestras de suero que se almacenaron a -70 °C. Al final del proceso de inclusión de pacientes se enviaron estas muestras a Reference Laboratory (Barcelona), para efectuar las determinaciones de IL-6 (ELISA IM1120 Immunotech®, Francia) e IL-8 (ELISA IM 2237 Immunotech®, Francia; valores normales inferiores a 10 pg/ml para ambas).

Los pacientes fueron revisados periódicamente de forma ambulatoria en el Servicio de Medicina Interna. Se consideró que se había producido una recurrencia cuando se confirmó por técnicas de imagen un nuevo episodio de ETEV en diferente localización durante el periodo de seguimiento; hemorragia mayor cuando era de localización digestiva, intracraneal, retroperitoneal, comprometió la vida del paciente o requirió la transfusión de 2 o más unidades de sangre; hemorragia menor cuando no estaba incluida en los conceptos anteriores (partes blandas, muscular, hematuria, epistaxis); síndrome postflebítico cuando el paciente refería pesadez o tensión en la extremidad inferior afectada o se observaba edema con asimetría superior a 0,5 cm medida en la pantorrilla a 10 cm por debajo de la espina tibial anterior, aumento de la temperatura local, pigmentación cutánea o circulación colateral).

Se realizó un seguimiento mínimo de 12 meses a todos los pacientes. Se realizaron entrevistas telefónicas a cinco pacientes que no acudieron al último control. Se consignó como fecha del fallecimiento la facilitada telefónicamente por los familiares del paciente. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con heparina de bajo peso molecular y posteriormente con anticoagulantes orales (acenocumarol) durante un periodo mínimo de 6 meses. Un 36% siguen con tratamiento anticoagulante de forma indefinida. Todos los pacientes dieron su consentimiento a participar en el estudio.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS 12.0, utilizando tablas de contingencia para la comparación de variables cualitativas y el cálculo de la *odds ratio* (test χ^2 o de Fischer según los datos) y el ANOVA de una vía para las comparaciones entre variables cuantitativas. Se utilizaron test no paramétricos cuando no se cumplía la condición de normalidad o el test de Levene tenía una significación inferior a 0,05. Las gráficas de supervivencia se hicieron con el método de Kaplan Meier y el análisis de la significación por el test *log rank*. Se consideraron significativas las asociaciones con una *p* inferior a 0,05.

RESULTADOS

De los 100 pacientes inicialmente seleccionados, uno se rechazó después por no confirmarse la sospecha inicial de ETEV con pruebas de imagen. Las características de los pacientes en el momento del diagnóstico se resumen en la tabla I. La edad del grupo era $71,8 \pm 12,8$ años (rango 34-98)

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (N = 99)

	%
<i>Tipo de ETEV</i>	
TVP	86
TEP	13
<i>Etiología ETEV</i>	
Primaria	32
Secundaria	67
<i>Obesidad (IMC > 25)</i>	51
<i>Fumadores</i>	11
<i>Ingresos recientes de menos de 6 meses</i>	26
<i>Cirugías previas de menos de 2 meses</i>	9
Traumatológica	4
Abdominal	4
Otros	1
<i>Viajes</i>	1
<i>Inmovilización</i>	51
Médica	30
Traumatológica	14
Paresia extremidad	6
<i>Comorbilidad</i>	41
Cáncer	16
Mama	6
Próstata	3
Diabetes	9
Insuficiencia cardíaca	6
Colagenosis	4
Hematológicas	3
Sepsis	2
Enfermedad inflamatoria intestinal	1
<i>Antecedentes familiares</i>	8
Factor V de Leyden	8
Protrombina 20210A	7
Déficit de Antitrombina III (<70%)	9
Déficit de proteína S (< 60%)	6
Déficit de Proteína C (< 55%)	1
Anticuerpos anticardiolipina IgG	8
Anticuerpos anticardiolipina IgM	31
<i>Antecedentes personales</i>	
Primer episodio	34
Segundo episodio	15
Tercer o más episodio	4

y el 53% eran mujeres. El 8% tenían antecedentes familiares de ETEV y para el 34% era el primer episodio. El 86% de las manifestaciones clínicas correspondían a TVP y 13% a TEP. En el 67% de los casos se encontró como desencadenante del episodio un factor de riesgo evidente. El 16% era portador de una neoplasia conocida, en diferentes estadios. Un 51% eran

obesos y un 11% fumadores. El 26% había ingresado recientemente en el hospital por causas ajenas a la ETEV y un 9% habían sido intervenidos quirúrgicamente hacía menos de 6 meses. Un 41% de los pacientes presentaban algún tipo de comorbilidad y hasta el 51% referían alguna causa de inmovilización de miembros inferiores. Sólo el 1% había realizado un viaje de más de 6 horas en sedestación. En 31 pacientes se encontraron alteraciones genéticas predisponentes a la ETEV.

En el 87% de los casos la enfermedad se diagnosticó por eco-doppler color mientras que el 13% restante fue por flebografía (4%) y por TAC helicoidal (9%). La localización más frecuente de la TVP fue poplítea (63%), seguida de femoral superficial (31%) y profunda (29%), femoral común (11%) y sólo el 1% en el cayado de la safena. No hubo ningún caso de trombosis de la vena cava inferior.

Los eventos clínicos que presentaron los pacientes en los 12 meses de seguimiento fueron tres recurrencias (dos TVP y un TEP), cinco fallecimientos (cuatro relacionados con procesos neoplásicos y uno por accidente cerebrovascular) y once hemorragias de las cuales siete fueron leves y cuatro graves. El 43% de los pacientes desarrollaron un síndrome postflebitico.

Al ingreso los valores medios de los diez pacientes en que se detectaron interleucinas elevadas (9 pacientes la IL-6, 3 la IL-8 y 2 ambas) fueron: IL-6 $22,05 \pm 60,04$ pg/ml (10-431) e IL-8 $40 \pm 170,57$ pg/ml (10-1000). En el momento del diagnóstico de la enfermedad el aumento de la interleucinas no se asoció significativamente con ningún factor de riesgo conocido (Tabla II). La IL-6 estaba significativamente elevada ($p = 0,03$) y la PCR casi alcanzó la significación estadística ($p = 0,052$) cuando había afectación poplítea y del tronco tibioperoneo. Los 9 pacientes con IL-6 elevada tenían una ETEV secundaria ($p = 0,06$) (Tabla III).

TABLA II

INTERLEUCINAS 6 Y 8 Y FACTORES DE RIESGO

Factores de riesgo clínicos	n (%)	
	IL-6 Elevada (n = 9)	IL-8 Elevada (n = 3)
Presencia de cáncer	3 (30%)	1 (33%)
Inmovilización	6 (60%)	2 (75%)
Comorbilidades	5 (50%)	1 (33%)
Ingresos < 6 meses	4 (40%)	0
Cirugías < 6 meses	2 (20%)	0
Fumador	2 (20%)	0
Obesidad	5 (50%)	1 (100%)
Viajes	0	0

Ninguna comparación alcanzó significación estadística.

La IL-6 elevada se asoció sólo a mayores concentraciones de fibrinógeno. El resto de los reactantes de fase aguda y el dímero D tenían concentraciones medias similares en los dos grupos (IL-6 elevada y normal) (Tabla IV). La VSG elevada se asoció con menor frecuencia de síndrome postflebitico ($p=0.05$; OR 0,40, 95% IC 0,15-1.08) (Tabla V). Los niveles de dímero D y PCR estaban significativamente más elevados

TABLA III

MARCADORES DE INFLAMACIÓN: TIPO Y LOCALIZACIÓN DE LA TVP

	IL-6 elevada (n = 9)	IL-8 elevada (n = 3)	PCR elevada (n = 63)
EDEV secundaria	9 (100%)*	2 (75%)	41 (65%)
Femoral común	9 (100%)	0	9 (14%)
Femoral profunda	5 (50%)	1 (33%)	17 (27%)
Femoral superficial	2 (20%)	0	20 (32%)
Poplitea/Tronco	3 (30%)*	1 (33%)	37 (59%)*
Cayado safena	0	0	1 (1,6%)

*p = 0,06; **p = 0,034; ***p = 0,052

TABLA IV

RELACIÓN DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN LOS PACIENTES QUE TENÍAN CIFRAS ELEVADAS DE IL-6. (MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR)

	IL-6 elevada (n = 9)	IL-6 normal (n = 89)	p
Fibrinógeno (mg/dl)	585,5 ± 179	481,5 ± 154	0,05
VSG (mm /1ª hora)	34,9 ± 23,3	24,2 ± 23,3	0,22
PCR (mg dl)	52,5 ± 64,6	43,9 ± 56,9	0,72
Dímero D (ng/ml)	1754,6 ± 902,7	1603,8 ± 1188	0,71

en el grupo de pacientes que posteriormente falleció (Tabla VI). El resto de los reactantes de fase aguda elevados (63 pacientes la PCR, 40 la VSG, y 52 el fibrinógeno) y el dímero D (75 pacientes) no se asociaron de forma significativa con la forma de presentación como embolismo pulmonar, ni con la aparición de eventos clínicos durante el periodo de seguimiento (Tablas V y VI). El tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico de EDEV fue menor en el grupo de pacientes con la IL-6 elevada, pero la diferencia no fue signifi-

TABLA V

RELACIÓN ENTRE MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y REACTANTES DE FASE AGUDA CON EVENTOS CLÍNICOS (PACIENTES)

	Recurrencia (n = 3)	Hemorragia (n = 11)	Síndrome postflebitico (n = 43)	Muerte (n = 5)
PCR > 8 mg/dl (n = 63)	1	6	24	4
VSG > 20 mm/1ª hora (n = 40)	2	6	14*	1
Fibrinógeno > 460 mg/dl (n = 52)	0	6	21	1
Dímero D > 500 ng/ml (n = 75)	2	8	35	5
IL-6 > 10 pg/ml (n = 9)	1	1	2	2**
IL-8 > 10 pg/ml (n = 3)	0	0	1	1

*p = 0,05 (OR 0,40; 95% IC 0,15-1,08)

**p = 0,08 (OR 7,17; 95% IC 1,04-49,4).

ficativa (7,1 ± 5,4 días vs. 14,7 ± 23,2 días; p = 0,33). La supervivencia de los pacientes con IL-6 elevada durante el primer año (Fig. 1) fue significativamente inferior a la del resto de los pacientes que tenían cifras normales (*log rank*; p = 0,015).

DISCUSIÓN

En el área clínica, el estudio de los reactantes de fase aguda y los marcadores de inflamación en la EDEV tiene gran interés por su posible utilidad en la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar eventos clínicos adversos (8-11). Estas sustancias están implicadas en la EDEV porque los procesos inflamatorios, a través de la acción de citoquinas y quemoquinas sobre los monocitos y células endoteliales (1), condicionan su aparición. Además, estas sustancias también son marcadores de actividad de enfermedades inflamatorias inter-

TABLA VI

CORRELACIÓN ENTRE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA, PRESENTACIÓN Y EVENTOS CLÍNICOS

	Presentación EDEV			Mortalidad			Síndrome postflebitico		
	TEP (n = 13)	TVP (n = 86)	p	SÍ (n = 5)	NO (n = 94)	p	SÍ (n = 43)	NO (n = 56)	p
Fibrinógeno (mg/dl)	481 ± 155	564 ± 175	0,08	415 ± 216,6	496 ± 156	0,27	462,5 ± 139	514,6 ± 171,2	0,11
VSG (mm /1ª h)	30,8 ± 31,6	24 ± 21,7	0,38	18,7 ± 12,4	25,5 ± 23	0,62	17,8 ± 14,5	31,8 ± 27,4	0,02
PCR (mg/ dl)	51,2 ± 57,5	43,4 ± 57	0,66	97,4 ± 85,5	41,3 ± 54,1	0,03	41,3 ± 55,8	46,8 ± 58,3	0,66
Dímero D (ng/ ml)	1989 ± 1232	1557 ± 1144	0,22	3126 ± 1811	1532 ± 1064	0,002	1540,6 ± 961	1681,2 ± 1304	0,57

EDEV: enfermedad tromboembólica venosa; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

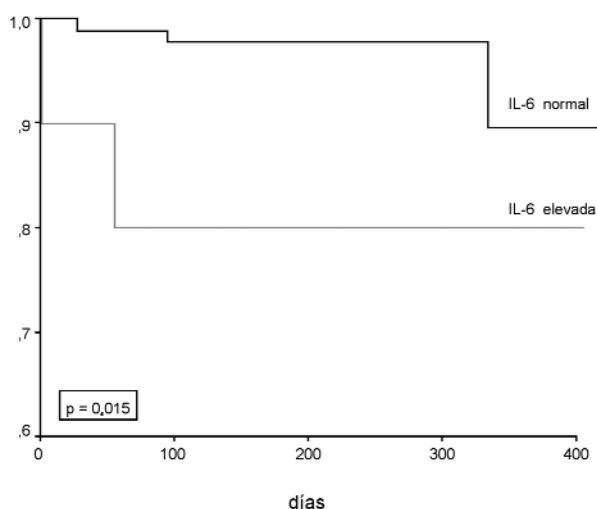


Fig. 1. Supervivencia de los pacientes en función de los niveles de IL-6.

corrientes que por otros mecanismos (p.ej. inmovilidad) se asocian a la ETEV. Por otro lado, la propia inflamación de la pared venosa eleva transitoriamente las concentraciones plasmáticas de diversos mediadores de inflamación (2), todo lo cual dificulta la interpretación de la elevación de estos parámetros.

En modelos experimentales de trombosis venosa y embolismo pulmonar se ha comprobado que se produce una infiltración leucocitaria precoz (día 1) (13-17) en la pared del vaso y posteriormente (días 3 y 6) una infiltración monocitaria y linfocitaria. Paralelamente se elevan los niveles plasmáticos de varias citoquinas (TNF, IL-6, IL-8 e IL-10 entre otras), quemoquinas (MCP-1 y MIP-1 alfa) y reactantes de fase aguda (5). En particular, la IL-8 juega un papel importante en la organización y neovascularización del trombo. Su administración experimental en modelos de trombosis venosa muestra una significativa aceleración de ambos procesos (6,15). Por otro lado, la administración de anti-TNF(14) y de la IL-10 (16,17) también en modelos experimentales reduce la infiltración leucocitaria y el tamaño del trombo. Uno de los mecanismos propuestos es la inhibición de la expresión de la molécula de adhesión P-selectina inducida por la IL-10 (17). En modelos experimentales con ratones knock out para selectina (18) se ha comprobado la importancia de estas moléculas en la formación del trombo. En esa misma línea, se ha observado que inhibiendo de la P-selectina con rPSGL-Ig (glicoproteína con alta afinidad por la P-selectina) se reduce la trombosis e inflamación de la pared vascular, la expresión de citoquinas y por tanto, la resolución del trombo (19,20).

En pacientes con ETEV se ha comprobado que tanto interleucinas (7,21-23) como reactantes (PCR, TNF y fibrinógeno, entre otros) (21-25) están elevados de forma significativa. Se ha evaluado la utilidad de la elevación de las interleucinas y otros reactantes en el diagnóstico del TEP (7,23) pero su utilidad en la práctica clínica no es generalmente aceptada (10).

En estudios casos-contróles se han encontrado elevaciones de interleucinas (principalmente la IL-6 y la IL-8) con un OR aproximado de 2 (1,4,21). Sobre esta base a priori parece muy interesante evaluar la utilidad clínica de estos parámetros.

Los reactantes inflamatorios están elevados significativamente en nuestra serie de pacientes con ETEV. Sin embargo la proporción de pacientes con cifras elevadas de IL-6 e IL-8 es relativamente baja, comparada con la encontrada en la serie de Van Aken y cols. (1) (25,8 y 21,5% de sus pacientes tenían cifras elevadas de IL-6 e IL-8, respectivamente). La causa de esta diferencia podría ser técnica (p.ej. congelación, traslado y procesamiento de la muestra, etc.), o relacionada con una menor severidad clínica de la ETEV en nuestros pacientes, pero debería ser confirmada en otros estudios. El limitado número de pacientes con cifras elevadas de IL-6 e IL-8 limita mucho la capacidad de establecer asociaciones con diferentes variables evolutivas.

Es interesante la relación (hasta ahora no publicada) entre cifras elevadas de IL-6 y peor supervivencia. También en la misma línea es relevante que los pacientes fallecidos tuvieran cifras significativamente mayores de PCR que los supervivientes. Esta asociación no puede ser atribuible a mayor frecuencia de embolismo pulmonar pues estos pacientes tenían cifras similares de PCR a las de los pacientes que sólo tenían TVP. Probablemente la mejor explicación es que exista una relación entre IL-6, PCR y comorbilidad. El hecho de que el 100% de los pacientes con IL-6 elevada tuviera ETEV secundaria avala esta posibilidad. Por otro lado, la falta de asociación entre las interleucinas elevadas y los distintos factores de riesgo no excluye esta posibilidad por el limitado número de pacientes de la muestra. El valor predictivo de esas alteraciones habría que comprobarlo en un estudio más ambicioso en el que se tuviera en cuenta otros factores de mortalidad ya conocidos.

Es llamativa la falta de correlación entre la magnitud del síndrome postflebítico y la elevación de los reactantes inflamatorios en el momento del diagnóstico y paradójica su asociación con cifras bajas de VSG. A diferencia de Krieger y cols.(22) no encontramos relación entre síndrome postflebítico y cifras elevadas de PCR. Probablemente el número de pacientes de nuestra serie no permite la potencia suficiente para poner de manifiesto esta asociación. Sin embargo, en esa línea, la localización tibial posterior y poplítea (asociada con mayor síndrome postflebítico) si se asoció con cifras significativamente superiores de PCR y mayor frecuencia de IL-6 elevada.

El tratamiento anticoagulante permite compensar la trombosis intravascular y disponemos de mucha información sobre factores condicionantes de ETEV recurrente, tanto genéticos como adquiridos. Sin embargo, disponemos de mucha menor información y recursos terapéuticos que permitan prevenir el desarrollo del síndrome postflebítico, aparte del uso de medias elásticas. Los antiinflamatorios en la fase aguda de la ETEV no han mostrado especial utilidad. A pesar de estas limitaciones terapéuticas, la identificación de los pacientes de alto riesgo de fallecimiento y recurrencia y la prevención del síndrome postflebítico son dos grandes desafíos en el manejo de esta enfermedad, junto a la limitación de las secuelas del tratamiento anticoagulante.

En conclusión, los reactantes de fase aguda y la IL-6 e IL-8 son parámetros muy importantes en el estudio de la fisiopatología de la ETEV, pero su determinación en el momento del diagnóstico produce una información limitada en lo que respecta a la predicción de eventos en la práctica clínica. Algunos marcadores de inflamación (p.ej. niveles elevados de IL-6) y los reactantes de fase aguda (VSG y

PCR) en el momento del diagnóstico de la ETEV podrían servir para identificar a los pacientes con mayor mortalidad y mayor probabilidad de desarrollar un síndrome postflebítico durante el primer año respectivamente. Sin embargo, hoy

por hoy la utilidad clínica de estos parámetros es escasa, no condicionan un cambio en el manejo de los pacientes y probablemente no esté justificado determinarlos de forma rutinaria salvo en estudios clínicos.

Bibliografía

1. Van Aken B, Den Heijer M, Bos G, et al. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 83: 536-9.
2. Roumen-Klappe E, Den Heijer M, Van Uum SH, et al. Inflammatory response in the acute phase of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 35: 701-6.
3. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001; 115, 3: 3-12.
4. Van Aken B, Reitsma P, Rosendaal F. Interleukin 8 and venous thrombosis evidence for a role of inflammation in thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116: 173-7.
5. Wakefield T, Greenfield L, Rolfe M, et al. Inflammatory and procoagulant mediator interaction in an experimental baboon model of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 69: 164-72.
6. Henke PK, Wakefield T, Kaédi A, et al. Interleukin -8 administration enhances venous thrombosis resolution in the rat model. *J Surg Res* 2001; 99: 84-91.
7. Fernández Capitán C, Paño JR, Serrantes R, et al. Tromboembolismo pulmonar y respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Clin Esp* 2002; 202 (Supl. 1): 48.
8. Díaz de Tuesta AM, García Garzón A, Belinchón O, et al. Test de trombofilia, dímero D y proteína C reactiva en una serie consecutiva de 83 casos de enfermedad tromboembólica. *Rev Clin Esp* 2002; 202 (Supl. 1): 367-8.
9. Maskell NA, Butland RJA. A normal serum CRP Measurement does not exclude deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2000; 86: 1582-3.
10. Bucek R, Reiter M, Quehenberger P, et al. C-Reactive protein in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 119: 385-389.
11. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071-1074.
12. Marchena Yglesias PJ, Belinchón Moya O, Bruscas Alijarde, et al. High levels of D-dimer six months after diagnosis of venous thromboembolic disease predicts clinical events in these patients. *Rev Clin Esp* 2004; 204 (Supl. 1): 188.
13. Eagleton MJ, Henke PK, Luke CE, et al. Inflammation and intimal hyperplasia associated with experimental pulmonary embolism. *J Vasc Surg* 2002; 36: 581-8.
14. Wakefield TW, Strieter RM, Wilke CA, et al. Venous thrombosis-associated inflammation and attenuation with neutralizing antibodies to cytokines and adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 258-68.
15. Wakefield TW, Linn MJ, Henke PK, et al. Neovascularization during venous thrombosis organization: a preliminary study. *J Vasc Surg* 1999; 30: 885-92.
16. Downing LJ, Strieter RM, Kadell AM, et al. IL-10 regulates thrombus-induced vein wall inflammation and thrombosis. *J Immunol* 1998; 161:1471-6.
17. Myers DDJr, Hawley AE, Farris DM, et al. Cellular IL-10 is more effective than viral IL-10 in decreasing venous thrombosis. *J Surg Res* 2003; 112: 168-74.
18. Myers DJr, Farris DM, Hawley AE, et al. Selectins influence thrombosis in a mouse model of experimental deep vein thrombosis. *J Surg Res* 2002; 108: 212-21.
19. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R, et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy. *J Vasc Surg* 2000; 31: 309-24.
20. Thanaporn P, Myers DD, Wroblewski SK, et al. P-selectin inhibition decreases post-thrombotic vein wall fibrosis in a rat model. *Surgery* 2003; 134: 365-71.
21. Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leyden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 619-22.
22. Krieger E, van der Loo B, Amann-Vesti BR, et al. C-reactive protein and red cell aggregation correlate with late venous function after acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2004; 40: 644-9.
23. Fernández Capitán C, Paño JR, Torres MI, et al. Clinical usefulness of biological markers in the diagnosis of patients with suspected pulmonary embolism. *Rev Clin Esp* 2002; 204 (Supl. 1): 4.
24. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost* 1999; 81: 680-3.
25. Reiter M, Bucek RA, Koca N, et al. Deep vein thrombosis and systemic inflammatory response: a pilot trial. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 111-4.