



## EN ESTA EDICIÓN:

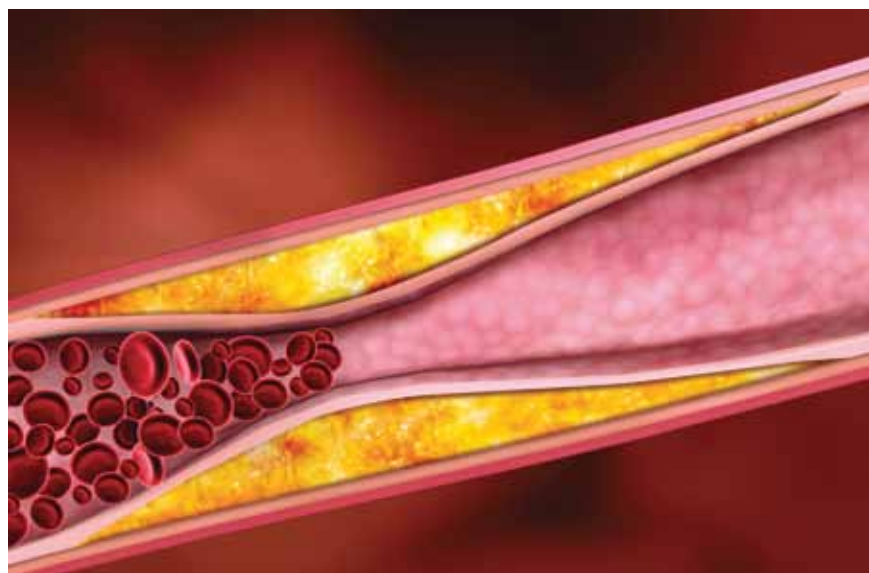
Interleukina 6

Telopéptido Carboxiterminal  
de Colágeno

NotiLABIN

# Interleukina 6 y su relación con el desarrollo de la Aterosclerosis

Dr. Alberto Bonilla Sequeira, M.Sc.  
[abonilla@labinlab.com](mailto:abonilla@labinlab.com)



La Aterosclerosis es definida actualmente como un proceso inflamatorio crónico, en cuya etiología participa una serie de citocinas y mediadores. El proceso de deposición de varias fracciones lipídicas en las paredes de los vasos sanguíneos, en particular el Colesterol de baja densidad (LDL), y la llegada de células inmunológicas, provocan cambios oxidativos que propician la liberación de las citocinas proinflamatorias y la acumulación de elementos fibrosos, determinando así la progresión de la enfermedad.

Una de las citocinas que ha despertado interés particular en el estudio del proceso aterosclerótico ha sido la Interleukina 6 (IL-6). De ésta molécula se conocen desde hace varios años diversos efectos biológicos, tales como efectos estimuladores de la reproducción y diferenciación de diversas líneas celulares y su actividad dentro de la compleja respuesta de inmunidad innata.<sup>1</sup> Sin embargo, ha despertado un interés reciente la actividad proinflamatoria aterogénica de éste mediador, lo cual ha propiciado la aplicación de estudios que han determinado el valor pronóstico de la cuantificación sérica para el desarrollo de eventos cardiovasculares y su relación con otros marcadores claramente establecidos, como la Proteína C Reactiva (PCR).

## Aterosclerosis como enfermedad crónica inflamatoria:

La inflamación es reconocida como un factor fundamental en el desarrollo de la aterogénesis mediante efectos adversos en el metabolismo de las lipoproteínas y la biología de la pared arterial.<sup>2</sup> Los monocitos migran de la circulación hacia la íntima de la pared arterial, donde se diferencian en macrófagos que toman lipoproteínas modificadas, transformándose en células espumosas.<sup>2</sup> Adicionalmente los linfocitos T CD4+ y CD8+ están presentes en lesiones ateroscleróticas. Ambos tipos de células (monocitos y linfocitos T) liberan una gran cantidad de citocinas, entre las cuales las que ejercen efectos proinflamatorios se consideran como efectores primarios del proceso de inflamación vascular crónica típica de la aterosclerosis.<sup>2</sup> La presencia de interleukinas y sus receptores han sido demostradas en tejido ateromatoso, y los niveles séricos de algu-

nas de éstas, en especial la IL-6, presentan una correlación positiva con la enfermedad arterial (coronaria) y sus secuelas.<sup>2</sup>

## Descripción de la IL-6:

La IL-6 es una glicoproteína multifuncional de 21 kDa, generada por células del sistema inmune y células endoteliales, fibroblastos, miocitos y tejido adiposo, y que media en la respuesta inmune, las reacciones de fase aguda y la hematopoyesis. En humanos el gen codificador se localiza en el cromosoma 7; su liberación está inducida por la interleukina 1 (IL-1) y se incrementa en respuesta al Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Dado que la concentración plasmática de IL-6 es proporcional a la masa grasa, el tejido adiposo puede ser fuente muy importante de esta citokina, calculándose que la tercera parte de la concentración circulante proviene de este tejido, asociándose su producción y concentración con el

Índice de Masa Corporal (IMC) en varones y mujeres posmenopáusicas.<sup>1</sup> La IL-6 es inducible por la IL-1 y consecuentemente, las concentraciones séricas son a menudo un reflejo de la actividad de la IL-1 in vivo. Sin embargo la IL-6 ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. En estudios controlados, la administración de niveles suprafisiológicos de IL-6 recombinante provocó un incremento de 5 veces en lesiones ateroscleróticas iniciales en ratones al compararlo con la administración de solución salina, aun y cuando no hubiera diferencias significativas en los niveles de colesterol.<sup>2</sup> Otros estudios demuestran que la IL-6 no contribuye de manera importante a la regulación del metabolismo de los lípidos, lo cual proporciona evidencia de la relevancia de su actividad proinflamatoria en el desarrollo de las placas ateroscleróticas.<sup>3</sup> Pero el papel de la IL-6 no se limita al desarrollo de las placas; se ha demostrado que participa activamente en la desestabilización de las mismas mediante eventos tan variados como la estimulación de la oxidación de las lipoproteínas por las fosfolipasas, la liberación de mediadores protrombóticos y la activación de metaloproteinasas de matriz (MMPs).<sup>4</sup> Aún más: la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas por sistemas enzimáticos vasculares juegan un papel crítico en la regulación de la IL-6, indicando una comunicación ("cross talk") entre sustancias vasoactivas tales como la angiotensina o adrenalina y citocinas proinflamatorias como la misma IL-6.<sup>4</sup>

#### Medición de la IL-6 en el laboratorio clínico:

Existen diferentes metodologías inmunológicas para la cuantificación de la IL-6, las cuales presentan variaciones en su sensibilidad y especificidad dependientes de la metodología utilizada. En LABIN hemos incorporado la medición de la IL-6 utilizando una de las técnicas más precisas disponibles en el mercado, que corresponde a un ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente secuencial en fase sólida, diseñado para el sistema IMMULITE 2000 por la casa SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS.<sup>5</sup> Esta metodología no presenta interferencias significativas con otros tipos de interleukinas. El análisis se realiza en suero, plasma con EDTA o plasma heparinizado. Los valores de referencia

según esta metodología son de 0 a 9,7 pg/mL.<sup>5</sup> La muestra para este análisis debe ser tomada en ayunas y los resultados se entregan el mismo día en que se toma la muestra.

#### IL-6 como blanco de futuras terapias:

Niveles elevados de IL-6 han mostrado que están asociados con un riesgo incrementado de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad general en adultos sanos y –particularmente– en individuos de la tercera edad. De igual forma, la IL-6 puede no solamente predecir la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria inestable sino también identificar candidatos que se beneficiarían con una estrategia invasiva de tratamiento.<sup>4</sup> Los abordajes terapéuticos actuales que se dirigen al control de la presión sanguínea y a la reducción del Colesterol-LDL parecen no ser suficientes para controlar el proceso inflamatorio, por lo cual surgen nuevas opciones de una terapia más individualizada que genere mejores resultados. Los bloqueadores de los receptores para IL-6 surgieron inicialmente como posibilidades terapéuticas, pero se observó que inhiben la actividad de la IL-6 en el control de la respuesta inflamatoria local y sistémica y en el rol en el mantenimiento de la homeostasis metabólica. Por lo tanto, las nuevas búsquedas se dirigen hacia el uso de in-

hibidores de la Enzima Convertidora de Angotensina (ACE) e inhibidores de transductores de señales intracelulares que participan en la síntesis de IL-6, como las proteínas RAS. Los estudios que miden el impacto de estas nuevas estrategias terapéuticas sobre las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis sugieren que pronto se estarán convirtiendo en un tratamiento de primera línea en la lucha contra la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular.<sup>4</sup>

#### Referencias:

- 1: Recasens, M.; Ricart, W.; Fernández, J.M. (2004). **Obesidad e inflamación.** Rev Med Univ Navarr.; 4, 49-54.
- 2: Kleemann, R.; Zedelaar S.; Kooistra T. (2008). **Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice.** Cardiovasc Res, 69, 360-76.
- 3: Zedelaar S. et al. (2007). **Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers.** Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27, 1706-1721.
- 4: Schuett, H. et al. (2009). **How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis.** Tromb Haemost, 102, 215-22.
- 5: Diagnostic Products Corporation (2012). **Inserto de la prueba IL-6 para uso con el sistema IMMULITE.** Los Angeles, 1-25.

Dr. Alberto Bonilla Sequeira posee con una maestría en Microbiología y cuenta con 19 años de experiencia en LABIN. Actualmente se desempeña como Gerente Técnico.



## Uso del CTX en la evaluación del riesgo de osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos

Dra. Adriana Rodríguez Esquivel  
arodriguez@labinlab.com

El colágeno tipo 1 es el componente estructural orgánico del hueso y constituye el 98% del total de proteína del hueso. Su extremo carboxiterminal, conocido como CTX ("telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1"), es un marcador altamente sensible de resorción ósea.<sup>1,2</sup> Este fragmento es cortado de las cadenas de colágeno durante la resorción ósea, por lo que sus niveles en suero correlacionan con la actividad osteoclástica del momento en que se extrae la sangre. Los rangos de referencia en la pobla-

ción general varían según género y edad, pero usualmente se encuentran por encima de 300 pg/mL.

El principal uso que se le ha dado a la determinación de CTX en la práctica clínica es el monitoreo del tratamiento de enfermedades metabólicas óseas, principalmente la osteoporosis. Se ha visto que luego de 4 a 6 semanas del inicio de la terapia antiresortiva (por ejemplo, con bifosfonatos) se presenta un descenso de entre 40 a 70% en los valores de CTX. Por ello, la determinación periódica de este marcador

permite evaluar la eficacia del tratamiento, sin tener que esperar 12 a 24 meses para ver cambios significativos en la densitometría ósea.<sup>3</sup>

Recientemente, se ha sugerido que los marcadores de recambio óseo, en particular el CTX, se pueden utilizar también como indicadores del riesgo de desarrollo de osteonecrosis maxilar en pacientes que reciben bifosfonatos y que requieren una cirugía dental.<sup>2,4,5</sup>

La osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos (OMB) es una entidad clínica descrita hasta hace pocos años. Se considera una complicación rara y su incidencia se estima entre 1 y 10% en pacientes que reciben bifosfonatos vía intravenosa y menor al 1% en pacientes bajo tratamiento oral.<sup>6</sup> Los primeros casos fueron descritos entre 2003 y 2004, en personas que recibían dosis muy elevadas de estos medicamentos a causa de enfermedad neoplásica con metástasis, y en menor cantidad en pacientes con tratamiento para la osteoporosis.<sup>5</sup> En ellos, se describieron lesiones óseas necróticas a nivel de maxilares, de evolución prolongada y usualmente asociadas con procedimientos quirúrgicos como exodoncias.

De acuerdo con los criterios establecidos por la Academia Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) la OMB se define como la presencia de hueso mandibular o maxilar expuesto que persiste durante más de 8 semanas, en pacientes que han utilizado bifosfonatos y quienes no han recibido radioterapia.<sup>5</sup> Los bifosfonatos son fármacos ampliamente utilizados, que inhiben la actividad osteoclástica y se emplean en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer y enfermedades metabólicas óseas, principalmente osteoporosis. Usualmente la OMB se acompaña de dolor e inflamación, en el sitio de una extracción dental sin sanar o bien de hueso expuesto, y este cuadro se puede complicar con el desarrollo de fístulas intra o extraorales.

La patogénesis de la OMB aún no se ha dilucidado del todo. El uso de los bifosfonatos favorece el desarrollo del cuadro, debido al efecto inhibitorio de la actividad de los osteoclastos. Ante un trauma en el hueso (producto de una extracción dental o algún procedimiento odontológico más complejo u otros), la acumulación selectiva de los bifosfonatos en el hueso impide el proceso de reparación del

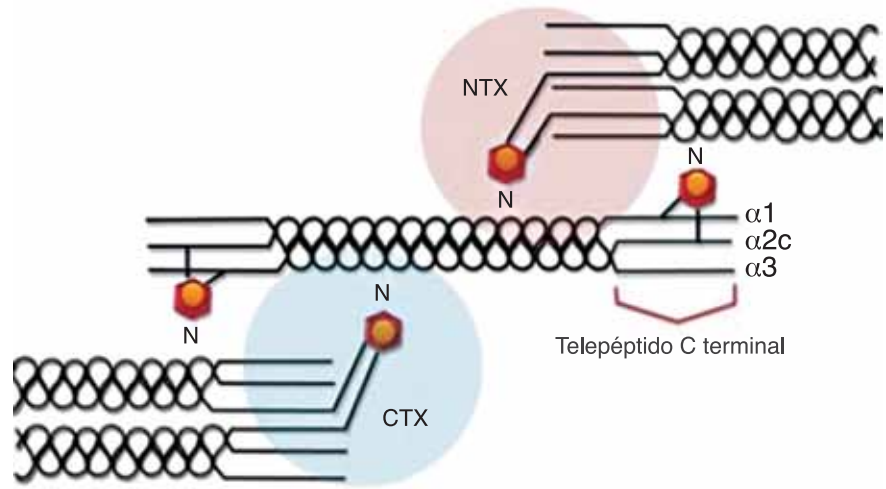


Figura 1. Telopéptido carboxi y aminoterminal del colágeno tipo I. Tomado de: Barba J. (2011). **Marcadores de remodelado óseo y osteoporosis.** Revista Mexicana de Patología Clínica 58 (3) 113 – 137.

mismo, resultando en osteonecrosis avascular. También se ha documentado que la exposición del tejido óseo puede ocurrir de forma espontánea.<sup>6</sup> Recientemente, varios estudios sugieren que la patogénesis de la OMB es multifactorial, y que bacterias del género *Actinomyces* sp. (habitantes normales de la cavidad oral) están involucradas también en el desarrollo del cuadro.<sup>7</sup>

Los primeros reportes de esta entidad clínica fueron dados por Marx y colaboradores.<sup>4</sup> En sus estudios demostraron que pacientes que consumían bifosfonatos y que a la vez habían desarrollado osteonecrosis maxilar, presentaban una severa supresión del recambio óseo, demostrada por valores bajos de CTX (media de 72.9 pg/mL). El uso de otros medicamentos junto con los bifosfonatos (por ejemplo, corticosteroides) agrava el cuadro de supresión del recambio óseo, y elevan el riesgo de desarrollo de osteonecrosis. El descanso por 6 meses del medicamento (lo que ellos denominaron “Drug Holiday”) mostró una mejora considerable en los valores de CTX, con un aumento entre 25.9 pg/mL y 26.4 pg/mL por cada mes de vacaciones terapéuticas. Este aumento lo correlacionaron con la recuperación del remodelado óseo, así como con la resolución de la lesión de osteonecrosis y la recuperación sin complicaciones de una cirugía.

Basados en estas observaciones, Marx propuso valores de CTX que permitan definir el riesgo relativo de sufrir OMB. Así, los pacientes bajo tratamiento con bifosfonatos y que presentan valores de CTX inferiores a 100 pg/mL poseen un riesgo eleva-

do de OMB; entre 100 pg/mL y 150 pg/mL un riesgo intermedio, y valores superiores a 150 pg/mL un riesgo bajo.<sup>4,6</sup> Como recomendación, en pacientes con uso de bifosfonatos por más de 3 años, o uso conjunto de bifosfonatos con corticosteroides o quimioterapia, se recomienda realizar el análisis de CTX. Si el paciente presenta valores por encima de 150 pg/mL, se pueden realizar procedimientos quirúrgicos dentales sin complicaciones, con un riesgo mínimo de osteonecrosis. Por el contrario, en los pacientes que presentan valores de CTX por debajo de 150 pg/mL, se recomienda posponer la cirugía dental, así como suspender temporalmente el tratamiento con bifosfonatos (por 4 a 6 meses). En casos específicos donde la suspensión del tratamiento está contraindicada por el alto riesgo de sufrir fracturas, los bifosfonatos se pueden sustituir por otras drogas antirresortivas. Luego de este descanso, se recomienda repetir la prueba para valorar la mejora en los niveles de CTX y por ende, la disminución en el riesgo de OMB.

A pesar de que aún faltan más estudios para corroborar las conclusiones dadas por el grupo de Marx, éste es un primer paso para brindarle herramientas al cirujano dental, las cuales le permitan analizar cada caso en particular y definir si es adecuado realizar procedimientos invasivos, sin el riesgo de complicaciones severas para el paciente.

LABIN refiere esta prueba a su laboratorio de referencia en Estados Unidos, Quest Diagnostics Nichols Institute. Una muestra de suero en ayunas se analiza por electroquimioluminiscen-

cia, y el resultado se reporta unidades de pg/mL.

## Referencias:

- 1: Barba J. **Marcadores de remodelado óseo y osteoporosis.** 2011. Revista Mexicana de Patología Clínica 58 (3) 113 – 137.
- 2: Baim S., Miller P. **Assessing the Clinical Utility of Serum CTX in Postmenopausal Osteoporosis and Its Use in Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw.** 2009. Journal of Bone and Mineral Research. 24 (4) 561 – 574.
- 3: Marx R., et al. **Oral Biphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention and Treatment.** 2007. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (65) 2397 – 2410.
- 4: Sosa Henríquez M., et al. **Osteonecrosis de los maxilares: Documento de consenso.** 2009. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral 1 (1) 41 – 51.
- 5: Yépez Guillén J., et al. **Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos.** 2009. Revista Odontológica del Andes 4 (1) 43 – 54.
- 6: Naik N., Russo T. **Biphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Role of Actinomyces.** 2009. Clinical Infectious Diseases (49) 1729 – 1732



*Dra. Adriana Rodríguez Esquivel es Licenciada en Microbiología y Química Clínica de la Universidad de Costa Rica, y es regente del laboratorio de Guadalupe desde hace 8 años.*

## InfoENLINEA

Guías 2012 de tamizaje para la prevención y detección temprana del cáncer cervical establecidas por la American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology y American Society for Clinical Pathology

Lea el artículo completo en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21139/full>

# NotiLABIN

Ruth Coto Grijalba  
rcoto@labinlab.com

## Satisfacción por el deber cumplido

En LABIN Laboratorios somos conscientes de las necesidades de los niños y por ello procuramos tener un espacio agradable para atender a todos nuestros pacientes, con personal capacitado para cumplir con los requerimientos propios de su edad. La gratitud y amistad que nuestros pequeños pacientes nos brindan es el mejor ejemplo de que estamos cumpliendo

Es por ello, que incluso en nuestro sitio en internet, los pequeños clientes (y sus padres) tiene un espacio, donde -entre otros temas- brindamos consejos e indicaciones sobre la preparación, que los niños deben tener de cara a pruebas de laboratorio. La información puede ser revisada en la dirección:

<http://www.labinlab.com/pages/atencion-infantil.php>.

Compartimos con ustedes un dibujo que una pequeña clienta del Laboratorio de Tres Ríos, quien nos lo dedicó con gratitud por el servicio prestado en días pasados. Ella es la que sostiene el tubo de muestra en la mano.



Jimena, 5 años.

## Nueva sede en Barrio Dent

La apertura del nuevo laboratorio en Barrio Dent, facilitará la atención de los sectores noreste de la capital con un horario regular de 7:00 a.m. - 5:00 p.m y sábados de 8:00 a.m. a 12:00 m.d.

La nueva sede se ubica en el Centro Comercial Plaza Carolina, frente a la Rotonda de La Bandera. Allí nuestros clientes podrán acceder a la gran gama de exámenes de laboratorio para niños y adultos que LABIN realiza con procedimientos tecnológicos de punta y personal debidamente capacitado.

*Ruth Coto: Colaboradora de LABIN a cargo del Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas.*



Equipo Editor: Dra. Viviana Sánchez Bontempo, Edwin de la Cruz Redmond, Dr. Alberto Bonilla Sequiera y Ruth Coto Grijalba.

### Suscríbese a este boletín

enviándonos un correo a la dirección: [correo@labinlab.com](mailto:correo@labinlab.com).

Además recibirá información de nuevas pruebas técnicas y servicios para sus pacientes.

**Central: 2273-5400**  
**Servicio a domicilio: 8925-0000**

Alajuela • Heredia • San Pablo de Heredia • San Francisco de Heredia  
Cariari • Lindora • Santa Ana • Guachipelín • San Miguel de Escazú • Sabana • San José  
Guadalupe • Barrio Dent • La Paulina • Sabanilla • José María Zeledón • Curridabat • Tres Ríos

