

Revista Clínica Española



https://www.revclinesp.es

355 - NIVELES DE INTERLEUCINA 6 COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR GRAVE EN AUSENCIA DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2

M. Eugenia Diaz González¹, Carlos Fabian Castaño Romero¹, Siru Hu¹, Maria Teresa Tomos Estefania¹, Carlos Rubiera Ponga¹, Carmen Valdivia García¹, Beatriz Teruel Roldan¹, Joanna Ewa Szeremeta¹, Laura Santana Lopez¹, Lisanet Loo Soriano¹, Fernando Nerua Serrano², Raúl Castañeda Vozmediano², Marco Antonio Castillo González³ y Ángel Jiménez Rodríguez¹

¹Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, España. ²Unidad de apoyo a la investigación, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España. ³Urgencias, Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid, España.

Resumen

Objetivos: El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una causa de morbimortalidad cardiovascular, cuya gravedad se determina según la clasificación de riesgo de Sociedad Española de Cardiología (SEC). La identificación de biomarcadores pronósticos es clave para orientar decisiones clínicas tempranas. La interleucina 6 (IL-6), una citocina proinflamatoria, ha demostrado utilidad en pacientes con TEP asociado a SARS-CoV-2, pero su valor fuera de dicha infección aún no está establecido. Este estudio tuvo como objetivo principal comparar la relación pronóstica de los niveles de IL-6 en pacientes con TEP grave y no grave, en ausencia de COVID-19. Secundariamente se evaluó su asociación con otros biomarcadores, escala PESI, ingreso en UCI y mortalidad.

Métodos: Aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica. Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, inferencial con un año de seguimiento (marzo/2024-marzo/2025) de 41 pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de TEP agudo, se excluyeron pacientes con COVID-19, sepsis por cualquier causa y tratamiento activo con tocilizumab. Los pacientes se clasificaron como TEP grave (n = 17) o no grave (n = 24), según la clasificación de riesgo de SEC: TEP grave (riesgo intermedio-alto y alto), TEP no grave (riesgo intermedio-bajo y bajo). Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas, incluyendo IL-6, proBNP, troponina I, PCR, fibrinógeno, dímero D y el índice pronóstico PESI. Se realizaron comparaciones entre grupos, correlaciones de Spearman, curvas ROC y mortalidad a los 30 días desde el diagnóstico. Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar.

Resultados: Los pacientes con TEP grave eran significativamente mayores (media 72,1 \pm 14,9 vs. 57,8 años \pm 16,9 años, p = 0,008), predominando el sexo masculino. Mostraron significativamente niveles más elevados de IL-6, media de (80,34 \pm 115,32 pg/mL) que los pacientes con TEP no grave (28,45 \pm 54,68 pg/mL) (p = 0,002). IL-6 mostró una asociación fuerte y significativa con PCR (ρ = 0,55, p < 0,001) y fibrinógeno (ρ = 0,55, p < 0,001), y una correlación moderada con proBNP (ρ = 0,32, p = 0,057), cercana a la significación estadística. No se observaron correlaciones relevantes entre IL-6 y troponina ni dímero D. A medida que aumenta la clase PESI (I-V), también lo hace IL-6.

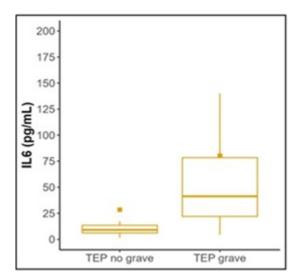
Al categorizar por punto de corte (> 7 pg/mL), el 100% de los pacientes en clase V superaban ese umbral (p = 0,014). El 100% de los fallecidos tenía IL-6 > 7 pg/mL, pero esto no fue significativo (p > 0,999), debido al tamaño muestral reducido.

Tabla 1					
	Overall	TEP no grave	TEP grave	\mathbf{p}^{1}	
N = 41	N = 24	N = 17			
Sexo, n (%)				0,767	
Masculino	23 (56,1%)	13 (54,2%)	10 (58,8%)		
Femenino	18 (43,9%)	11 (45,8%)	7 (41,2%)		
Edad				0,008	
Media ± DE	63,7 ± 17,4	57,8 ± 16,9	72,1 ± 14,9		
Mediana [IQR]	59,0 [53,0-77,0]	57,0 [45,0-73,5]	76,0 [58,0-83,0]		
Procedencia, n (%)				0,633	
Domicilio	36 (87,8%)	22 (91,7%)	14 (82,4%)		
Residencia	5 (12,2%)	2 (8,3%)	3 (17,6%)		
Servicio, n (%)				0,012	
Cirugía general	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
Geriatría	4 (9,8%)	0 (0,0%)	4 (23,5%)		
Hematología	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)		
Medicina interna	30 (73,2%)	21 (87,5%)	9 (52,9%)		
Neumología	1 (2,4%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)		
Neurología	2 (4,9%)	1 (4,2%)	1 (5,9%)		
UCI	2 (4,9%)	1 (4,2%)	1 (5,9%)		
UCP	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)		
¹ Pearson's Chi-squared				-	
test; Wilcoxon rank sum					
test; Fisher's exact test.					

Tabla 2				,
	Overall	TEP no grave	TEP grave	\mathbf{p}^1
N = 41	N = 24	N = 17		
IL6				0,002
Media ± DE	49,97 ± 87,80	$28,45 \pm 54,68$	80,34 ± 115,32	
Mediana [IQR]	12,22 [8,13-46,60]	9,08 [6,07-14,78]	41,30 [22,00-78,40]	
IL6_cat, n (%)				0,11
≤ 7 pg/ml	8 (19,5%)	7 (29,2%)	1 (5,9%)	
> 7 pg/ml	33 (80,5%)	17 (70,8%)	16 (94,1%)	
ProBNP				< 0,001
Media ± DE	954,1 ± 1.339,5	$380,3 \pm 777,0$	$1.757,5 \pm 1.561,3$	
Mediana [IQR]	358,0 [100,0-1.512,0]	129,0 [36,0-333,0]	1.541,0 [516,0-2.658,0]	
No disponible	5	3	2	
ProBNP_cat, n (%)				0,002
≤ 900 pg/ml	25 (69,4%)	19 (90,5%)	6 (40,0%)	
> 900 pg/ml	11 (30,6%)	2 (9,5%)	9 (60,0%)	
No disponible	5	3	2	
Troponina				< 0,001
Media ± DE	0.061 ± 0.080	0.043 ± 0.087	0.085 ± 0.062	

Mediana [IQR]	0,039 [0,008-0,078]	0,008 [0,005-0,041]	0,059 [0,043-0,103]	
No disponible	3	2	1	1
Troponina cat, n (%)		_	-	< 0,001
≤ 14 ng/l	15 (39,5%)	15 (68,2%)	0 (0,0%)	1 0,002
> 14 ng/l	23 (60,5%)	7 (31,8%)	16 (100,0%)	1
No disponible	3	2	1	
Dímero D		_	-	0,273
Media ± DE	4.800,3 ± 7.695,8	4.155,2 ± 7.845,8	5,789,5 ± 7,619,7	1,-10
	2.166,0	1.757,0	2.698,0	†
Mediana [IQR]	[1.145,0-4.497,0]	[1.026,0-4.497,0]	[1.501,0-4.762,0]	
No disponible	3	1	2	
Dimero_D_cat, n (%)				0,395
≤ 500 ug/l	1 (2,6%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	
> 500 ug/l	37 (97,4%)	23 (100,0%)	14 (93,3%)	
No disponible	3	1	2	
PCR				0,138
Media ± DE	5,28 ± 5,54	4,24 ± 5,09	$6,76 \pm 5,97$	
Mediana [IQR]	3,64 [0,91-9,18]	1,97 [0,72-4,95]	5,67 [2,32-9,66]	
No disponible	2	1	1	
PCR cat, n (%)				> 0,999
≤ 0,5 mg/dl	5 (12,8%)	3 (13,0%)	2 (12,5%)	
> 0,5 mg/dl	34 (87,2%)	20 (87,0%)	14 (87,5%)	
No disponible	2	1	1	
Fibrinógeno				0,404
Media ± DE	580,5 ± 173,6	$565,0 \pm 183,3$	$600,9 \pm 163,6$	
Mediana [IQR]	555,0 [477,0-688,0]	516,0 [474,0-688,0]	601,5 [514,0-717,0]	
No disponible	4	3	1	
Fibrinógeno_cat, n (%)				0,568
≤ 400 mg/dl	3 (8,1%)	1 (4,8%)	2 (12,5%)	
> 400 mg/dl	34 (91,9%)	20 (95,2%)	14 (87,5%)	
No disponible	4	3	1	
PCT				0,936
Media ± DE	0.143 ± 0.147	0.180 ± 0.193	0.105 ± 0.084	
Mediana [IQR]	0,080 [0,055-0,185]	0,080 [0,050-0,380]	0,080 [0,060-0,100]	
No disponible	29	18	11	
Creatinina				0,843
Media ± DE	0,945 ± 0,318	$0,950 \pm 0,345$	0.937 ± 0.286	
Mediana [IQR]	0,920 [0,740-1,040]	0,900 [0,765-0,980]	0,950 [0,740-1,070]	
¹Wilcoxon rank sum	, , , , ,	, , , ,	, , , ,	
exact test; Fisher's exact				
test; Wilcoxon rank sum				
test; Pearson's Chi-				
squared test.				

	Overall	- 1			IV	v	p-value
	N = 41	N = 9	N = 6	N = 11	N = 1	N = 14	•
L6							0,111
Mean ± SD	49.97 ± 87.80	41.87 ± 80.15	25.55 ± 34.64	52.06 ± 82.85	4.47 ± NA	67.23 ± 114.98	
Median [IQR]	12.22 [8.13-46.60]	8.13 [5.58-41.30]	12.63 [7.16-19.60]	10.56 [9.03-108.00]	4.47 [4.47-4.47]	32.35 [22.00-55.30]	
L6_cat, n (%)	10000000						0,01
≤ 7 pg/ml	8 (19.5%)	4 (44.4%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
> 7 pg/ml	33 (80.5%)	5 (55.6%)	5 (83.3%)	9 (81.8%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)	
ProBNP							0,000
Mean ± SD	954.1 ± 1,339.5	407.9 ± 1,027.7	299.5 ± 344.1	1,417.0 ± 2,106.0	1,483.0 ± NA	1,254.4 ± 1,003.8	
Median [IQR]	358.0 [100.0-1,512.0]	27.0 [12.0-113.0]	150.0 [65.0-516.0]	333.0 [188.0-1,616.0]	1,483.0 [1,483.0-1,483.0]	826.0 [483.5-1,899.0]	
No disponble	5	1	0	2	0	2	
ProBNP_cat, n (%)				-		-	0.07
≤ 900 pg/ml	25 (69.4%)	7 (87.5%)	6 (100.0%)	6 (66.7%)	0 (0.0%)	6 (50.0%)	0,01
> 900 pg/ml	11 (30.6%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (33.3%)	1 (100.0%)	6 (50.0%)	
No disponble	5	1	0	2	0	2	
Troponina	,	,	v	4	0	4	0,00
Mean ± SD	0.061 ± 0.080	0.014 ± 0.019	0.047 ± 0.087	0.053 ± 0.072	0.052 ± NA	0.106 ± 0.093	0,00.
	0.039 [0.008-0.078]	0.005 [0.003-0.007]	0.013 [0.008-0.016]	0.038 [0.008-0.057]	0.052 [0.052-0.052]	0.079 [0.041-0.105]	
Median (IQR)	0.039 [0.008-0.078]	0.005 [0.003-0.007]	0.013 [0.008-0.016]	0.038 [0.008-0.057]	0.052 [0.052-0.052]	0.079 [0.041-0.105]	
No disponble	3	U	0	2	0	1	<0.00
Troponina_cat, n (%)		T (TT 041)	4 cmm (max)		***		<0.00
≤ 14 ng/l	15 (39.5%)	7 (77.8%)	4 (66.7%)	4 (44,4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
> 14 ng/l	23 (60.5%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	5 (55.6%)	1 (100.0%)	13 (100.0%)	
No disponble	3	0	0	2	0	1	
Dimero_D							0,55
Mean ± SD	4,800.3 ± 7,695.8	2,793.6 ± 1,644.9	2,894.3 ± 1,911.4	6,102.3 ± 11,123.2	458.0 ± NA	6,259.4 ± 8,527.1	
Median [IQR]	2,166.0 [1,145.0-4,497.0]	2,713.0 [1,278.5-4,361.0]	2.789.5 [986.0-4,082.0]	1,774.0 [1,211.0-6,694.0]	458.0 [458.0-458.0]	2,166.0 [1,150.0-6,544.0]	
No disponble	3	1	0	0	0	2	
Dimero D cat, n (%)	200.0						0,02
≤ 500 ug1	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	
> 500 ug/l	37 (97.4%)	8 (100.0%)	6 (100.0%)	11 (100.0%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)	
No disponble	3	1	0	0	0	2	
PCR							0.27
Mean ± SD	5.28 ± 5.54	4.84 ± 4.91	4.38 ± 6.48	5.36 ± 7.28	0.13 ± NA	6.29 ± 4.19	-,-
Median [IQR]	3.64 [0.91-9.18]	3.22 [0.39-9.53]	2.11 [1.29-2.29]	3.71 [0.57-5.85]	0.13 [0.13-0.13]	5.49 [2.40-9.42]	
No disponble	2	1	0	0	0.10 (0.10-0.10)	1	
PCR_cat, n (%)	- 1						0.03
≤ 0.5 mg/dl	5 (12.8%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0,03
> 0.5 mg/dl	34 (87.2%)	6 (75.0%)	6 (100.0%)	9 (81.8%)	0 (0.0%)	13 (100.0%)	
No disponble	2	1	0	0	0 (0.0%)	13 (100.034)	
Fibrinogeno	4	1	v	0	0	1	0.71
Mean ± SD	580.5 ± 173.6	576.0 ± 140.9	617.2 ± 183.1	551.9 ± 200.8	440.0 ± NA	606.2 ± 182.2	0,71
Median [IQR]	555.0 [477.0-688.0]	529.0 [459.5-692.5]	567.0 [516.0-591.0]	550.0 [458.0-684.0]	440.0 [440.0-440.0]	624.0 [494.0-768.5]	
No disponble	4	1	1	0	0	2	
Fibrinogeno_cat, n (%)				4 10 4413		A 144 BW)	0,86
≤ 400 mg/dl	3 (8.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	
> 400 mg/dl	34 (91.9%)	8 (100.0%)	5 (100.0%)	10 (90.9%)	1 (100.0%)	10 (83.3%)	
No disponble	4	1	1	0	0	2	
PCT							0,32
Mean ± SD	0.143 ± 0.147	0.050 ± NA	0.045 ± 0.035	0.175 ± 0.198	NA ± NA	0.174 ± 0.144	
Median [IQR]	0.080 [0.055-0.185]	0.050 [0.050-0.050]	0.045 [0.020-0.070]	0.095 [0.065-0.285]	NA [NA-NA]	0.090 [0.070-0.270]	
No disponble	29	8	4	7	1	9	
Creatinina	2000 F 100 1000						0,17
Mean ± SD	0.945 ± 0.318	0.873 ± 0.121	1.063 ± 0.217	0.805 ± 0.281	1.040 ± NA	1.044 ± 0.431	
Median (IQR)	0.920 [0.740-1.040]	0.880 [0.800-0.950]	0.985 [0.920-1.240]	0.790 [0.640-0.960]	1.040 [1.040-1.040]	0.970 (0.740-1.170)	



Discusión: La asociación entre IL-6 y TEP grave observada sugiere posibles implicaciones fisiopatológicas que merecen ser exploradas, podría reflejar el componente inflamatorio secundario al sobreesfuerzo agudo del ventrículo derecho. El papel del tocilizumab (antagonista del receptor de IL-6) podría estudiarse a futuro, aunque por el momento no existen evidencias que respalden su uso en este escenario. La limitación principal fue el tamaño muestral. Para ello, se aumentará próximamente.



0014-2565 / \odot 2025, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.