

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Ritmo luz/oscuridad de las citocinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio

Alberto Domínguez Rodríguez^a, Pedro Abreu González^b, Martín J. García^a, Alejandro de la Rosa^a, Manuel Vargas^a y Francisco Marrero^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España. ^bDepartamento de Fisiología. Universidad de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

Introducción y objetivos. Determinadas citocinas proinflamatorias se han encontrado elevadas en pacientes con síndrome coronario agudo. En algunos estudios ha podido comprobarse que la distribución de los accidentes isquémicos coronarios a lo largo del día no es uniforme, sino que experimenta variaciones rítmicas. El objetivo de este estudio es determinar si existe un ritmo de luz/oscuridad de las citocinas proinflamatorias en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Pacientes y método. Se incluyeron 40 pacientes con infarto agudo de miocardio y 40 controles. Se determinaron los valores de interleucina 6 y 1 β en las primeras 24 h del episodio isquémico coronario agudo. Las muestras de sangre se extrajeron a las 03.00 (período oscuridad) y a las 10.00 h (período luz).

Resultados. Ambos grupos fueron similares en edad, sexo y factores de riesgo coronario. Las concentraciones de la interleucina 6 demostraron un ritmo luz/oscuridad significativo, tanto en los pacientes con infarto agudo de miocardio como en los controles ($41,93 \pm 5,90/100,39 \pm 13,60$ frente a $25,76 \pm 4,45/52,67 \pm 7,73$ pg/ml). Además, la interleucina 6 fue significativamente mayor en los pacientes con infarto agudo de miocardio que en los controles. La interleucina 1 β no demostró un ritmo luz/oscuridad.

Conclusiones. Tanto en el grupo control como en el de infarto agudo de miocardio, la interleucina 6 demostró un ritmo de luz/oscuridad. Los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan concentraciones de interleucina 6 más altas, secundarias a una respuesta fisiológica a la lesión tisular. El ritmo luz/oscuridad puede afectar a diferentes parámetros fisiológicos y bioquímicos.

Palabras clave: Interleucina. Infarto de miocardio. Inflamación. Ritmo circadiano. Investigación básica.

Circadian Variations in Proinflammatory Cytokine Concentrations in Acute Myocardial Infarction

Introduction and objectives. The concentration of certain proinflammatory cytokines has been found to be elevated in patients with acute coronary syndrome. Many studies have shown that coronary ischemic accidents do not show a uniform distribution throughout the day, but instead exhibit rhythmic variations. The objective of this study is to determine whether there is a circadian pattern of variation in the concentrations of proinflammatory cytokines in patients with acute myocardial infarction.

Patients and method. The sample included 40 patients with acute myocardial infarction and 40 controls. Levels of interleukin 6 and 1 β were determined in the first 24 hours after the acute coronary ischemic episode. Blood samples were extracted at 3:00 a.m. (period of darkness) and at 10:00 a.m. (period of daylight).

Results. Both groups were similar in age, sex distribution, and coronary risk factors. Interleukin 6 levels showed a significant variation between daylight and nighttime concentrations in patients with acute myocardial infarction and controls ($41.93 \pm 5.90/100.39 \pm 13.60$ vs $25.76 \pm 4.45/52.67 \pm 7.73$ pg/ml). However, interleukin 6 concentrations were higher in the acute myocardial infarction group than in the control group. Interleukin 1 β concentrations did not vary between daylight and darkness.

Conclusions. In both the control group and acute myocardial infarction group, interleukin 6 concentrations varied between daylight and darkness. Patients with acute myocardial infarction shown a higher concentration of interleukin 6 secondary to the physiological response to tissue damage. Circadian variations can affect the measurements obtained for different physiological and biochemical parameters.

Key words: Interleukins. Myocardial infarction. Inflammation. Circadian rhythm. Basic research.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. A. Domínguez Rodríguez.
La Longuera, c/ Teide, 7, 2.ª dcha. Los Realejos.
38410 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: pabreu@ull.es

Recibido el 29 de julio de 2002.

Aceptado para su publicación el 4 de febrero de 2003.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado que la inflamación es un mecanismo clave de la aterogénesis y de la progresión rápida de la enfermedad arterial coronaria¹.

ABREVIATURAS

CIT: citocinas.
IAM: infarto agudo de miocardio.
SCA: síndrome coronario agudo.
L/O: luz/oscuridad.
IL: interleucina.

La aterosclerosis es un proceso complejo que implica a diferentes tipos de células y numerosas familias de citocinas (CIT) y factores de crecimiento². Las CIT son péptidos señalizadores, mediadores químicos, que se producen como respuesta a una agresión a un tejido, causando la respuesta inflamatoria³. La mayoría de las CIT son moléculas multifuncionales que ejercen diferentes acciones en las diferentes células sobre las que actúan⁴. Así mismo, durante los últimos años se ha podido comprobar que la distribución de los síndromes coronarios a lo largo del día no es uniforme, sino que experimenta variaciones rítmicas. Se ha demostrado con claridad que el comienzo del infarto agudo de miocardio (IAM) sucede con mayor frecuencia en las primeras horas de la mañana, dando lugar a muchas investigaciones en las que se intenta averiguar las causas de la distribución circadiana, así como sus implicaciones clínicas y terapéuticas^{5,6}.

Se han apreciado modificaciones diarias de factores humorales, como el aumento de la agregabilidad plaquetaria en las primeras horas de la mañana⁷, disminución de la actividad de t-PA⁸ y aumento de las catecolaminas⁹, que podrían desencadenar fenómenos trombóticos. Existe un vínculo claro entre inflamación y trombosis, influyéndose de forma recíproca¹⁰. Las células endoteliales estimuladas por CIT producen sustancias procoagulantes, y las células inflamatorias activadas sintetizan moléculas que modulan la cascada trombótica. En pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) se ha objetivado la existencia de valores aumentados de CIT proinflamatorias¹¹. En el momento actual existen pocos datos acerca del ritmo luz/oscuridad (L/O) de las CIT proinflamatorias en pacientes con SCA.

El objetivo de este trabajo fue estudiar el ritmo luz/oscuridad (L/O) de las CIT proinflamatorias utilizando valores en suero de interleucina (IL) 6 y 1 β . Las mediciones obtenidas se comparan con la realizada en pacientes con IAM y con las de un grupo de sujetos sanos.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Desde mayo de 2001 hasta diciembre de 2001, 75 pacientes afectados de IAM fueron atendidos en la

unidad de cuidados intensivos cardiológicos del Hospital Universitario de Canarias. De esta población, 40 pacientes (53%) presentaban SCA con elevación prolongada del segmento ST, a los cuales se les realizó tratamiento de reperfusión. Así mismo, se seleccionó un grupo control compuesto por 40 sujetos sanos, de similares edad y sexo. Se controló la diabetes, introduciendo entre los criterios de inclusión sólo sujetos no diabéticos. El estudio fue aprobado por el comité ético y científico del Hospital Universitario de Canarias. Los sujetos fueron estudiados bajo unas condiciones ambientales cuidadosamente controladas en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos. El período L/O en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos fue de 14 h (1.745 \pm 33 lux)/10 h (1,33 \pm 0,3 lux); el encendido y apagado de las luces se produjo a las 07.00 y las 21.00 h, respectivamente.

Todos los sujetos del estudio, antes de ser incluidos, fueron evaluados mediante anamnesis, exploración física, radiografía de tórax y analítica de sangre. Los criterios de exclusión¹² para los sujetos del estudio fueron: infecciones específicas y no específicas, enfermedades autoinmunes y del tejido colágeno, enfermedades malignas, adicción a drogas, tratamiento con radioterapia, insuficiencia renal aguda o crónica, enfermedades hepáticas, tratamiento inmunodepresor o quimioterapia.

Casos

El presente estudio incluyó a 40 pacientes (23 varones y 17 mujeres, con una edad media de 59 \pm 3,4 años) diagnosticados de IAM definido según los siguientes criterios^{13,14}: aumento característico y disminución progresiva (troponina) o aumento y disminución más rápida (CK-MB masa) de marcadores biológicos de necrosis miocárdica, acompañados de al menos uno de los siguientes: *a*) síntomas de isquemia; *b*) aparición de nuevas ondas Q de necrosis en el electrocardiograma; *c*) cambios en el electrocardiograma sugestivos de isquemia (elevación o depresión del segmento ST), y *d*) intervención coronaria (p. ej., angioplastia coronaria).

Controles

El grupo control estaba compuesto de 40 voluntarios sanos, de los cuales 22 eran varones y 18 mujeres, con una edad media de 53 \pm 4,6 años. Todos ellos estaban asintomáticos, sin antecedentes de enfermedad y con un examen físico normal.

Protocolo experimental

A los sujetos del estudio, una vez ingresados en la unidad de cuidados intensivos cardiológicos, se les implantó un catéter en el antebrazo para la extracción de

sangre. Las muestras de sangre para determinar la IL 6 y 1 β fueron extraídas en las primeras 24 h del comienzo de los síntomas, en los casos. El tiempo medio de evolución de los síntomas en los pacientes en el momento de la extracción diurna y nocturna fue de 13,6 \pm 1,0 y 7,6 \pm 1,2 h, respectivamente.

Las muestras de sangre para determinar las IL fueron obtenidas a las 10.00 h (período luz) y 03.00 h (período oscuridad). Cuando las muestras de sangre fueron tomadas durante el período de oscuridad, los sujetos estaban durmiendo. Para ello, la enfermera usó una tenue luz de linterna roja (< 100 lux), que utilizó sólo para acceder a la boca del catéter enfocando puntualmente, en un tiempo lo más corto posible, dicha zona y evitando en todo momento dirigir la linterna hacia los ojos del paciente. Todos los sujetos permanecieron en reposo durante el estudio. Las muestras de suero procedente de la sangre fueron alicuotadas en varios tubos y almacenadas a -80 °C hasta su análisis.

Métodos de laboratorio

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de glucosa, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y triglicéridos por métodos enzimaticocolorimétricos. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se calculó mediante la fórmula de Friedewald.

Para determinar la isoenzima MB de la creatincinasa (CK-MB) se utilizó el método inmunológico de CK-MB NAC activado, donde las subunidades de la CK-M son inhibidas por un anticuerpo específico sin influir en las CK-B. La troponina I se determinó mediante el método inmunoenzimático, basado en una técnica de ELISA de sándwich (Boehringer Mannheim). Los valores séricos de las IL fueron determinadas por ELISA, siguiendo las especificaciones de la casa suministradora de los kits (DRG International, Marburg, Alemania).

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10.0 para Windows para el análisis de los datos. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes, y las cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar. Se comprobó la proximidad a la normalidad de las distribuciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar dos variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 . Las diferencias de medias entre variables cuantitativas con distribución normal se analizaron con el test de la t de Student. Se realizó un análisis de regresión logística con el método introducir, para la estimación de las *odds ratio* (OR) de las variables confundentes. Las OR se expresan con su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

TABLA 1. Características basales del grupo de estudio

	Casos (n = 40)	Controles (n = 40)	p
Tabaquismo	44,0	40,0	NS
Hipertensión arterial	33,3	22,0	NS
Hipercolesterolemia	32,0	14,0	NS
Hipertrigliceridemia	4,0	1,0	NS

Los datos se expresan en porcentaje.
NS: no significativo.

TABLA 2. Parámetros analíticos de los sujetos del estudio

	Casos (n = 40)	Controles (n = 40)	p
Colesterol total (mg/dl)	196,4 \pm 8,4	202,3 \pm 8,9	NS
cLDL (mg/dl)	115,0 \pm 6,6	121,0 \pm 8,2	NS
cHDL (mg/dl)	56,0 \pm 2,2	52,0 \pm 2,9	NS
Triglicéridos (mg/dl)	137,3 \pm 16,2	156,6 \pm 17,6	NS
Glucosa (mg/dl)	113,1 \pm 2,3	100,0 \pm 3,0	0,005
CK-MB (U/l)	324,6 \pm 53,0	19,2 \pm 1,6	< 0,001
Troponina I (ng/ml)	6,0 \pm 1,0	0,01 \pm 0,002	< 0,001

Valores expresados como media \pm DE
NS: no significativo.

TABLA 3. Asociación de la IL-6 y la presencia de IAM tras controlar los principales factores de riesgo coronario

	OR (IC del 95%)	p
IL-6* (pg/ml)	1,04 (1,01-1,06)	0,01
Hipertensión arterial	1,44 (0,35-5,88)	NS
Hipercolesterolemia	5,88 (0,60-10,0)	NS
Tabaquismo	2,55 (0,55-6,66)	NS

*Método condicional hacia delante en la estimación de la *odds ratio*.
IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

RESULTADOS

Las características clínicas y analíticas de los sujetos del estudio se exponen en las tablas 1 y 2. Como puede apreciarse en la tabla 1, los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria de los casos no demostró diferencias significativas con el grupo control. De los pacientes con IAM, el 60% recibieron tratamiento trombolítico con reteplase y en el 40% se realizó angioplastia primaria.

En la tabla 2 se exponen las concentraciones de glucosa, colesterol total con sus diferentes fracciones y triglicéridos de los casos comparado con los controles, no demostrando diferencias significativas, excepto los valores de glucosa. Con respecto a los marcadores de necrosis miocárdica, sí se observaron diferencias significativas entre los pacientes con IAM y los controles.

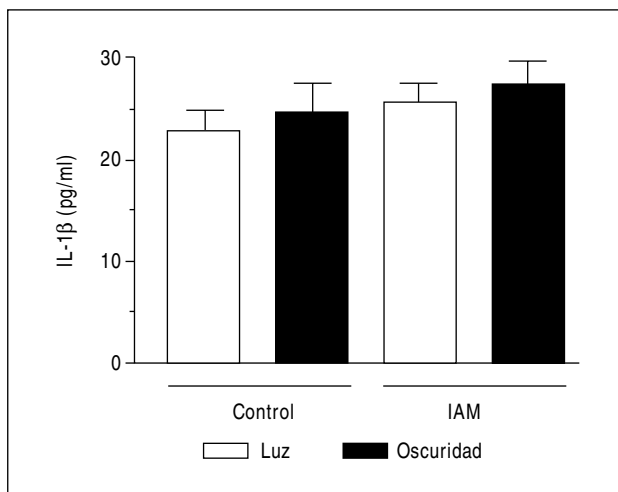


Fig. 1. Ritmo L/O de la IL-1β.

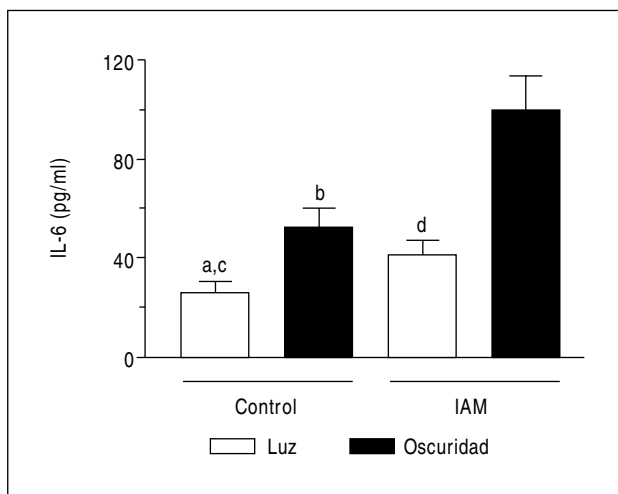


Fig. 2. Ritmo L/O de la IL-6.

^ap < 0,05 frente a IAM luz. ^bp < 0,007 frente a IAM oscuridad. ^cp < 0,005 frente a control oscuridad. ^dp < 0,0003 frente a IAM oscuridad.

En la tabla 3 se observa que, controlando los factores de riesgo principales independientes, se ha encontrado asociación entre los valores de IL-6 y la presencia de IAM.

En la figura 1 se observa la inexistencia de un ritmo L/O de la IL-1β, tanto en los controles como en los casos. Los valores medios de la IL-1β en el ritmo L/O fueron ligeramente mayores, pero no significativos, en los pacientes con IAM. Los valores medios de las concentraciones de IL-1β durante la oscuridad fueron mayores que durante la luz, tanto en los casos como en controles, no demostrando diferencias estadísticamente significativas.

En la figura 2 se expone el ritmo L/O de la IL-6, tanto en los pacientes con IAM (p < 0,0003) como en los controles (p < 0,005). La concentración de IL-6 en

la oscuridad es mayor en los pacientes con IAM que en los controles (p < 0,001). Así mismo, el valor de IL-6 en la luz entre casos y controles presenta diferencias significativas (p < 0,05).

DISCUSIÓN

Se ha acumulado un significativo número de experiencias que implican a células y a moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica en el proceso de la lesión vascular con la arteriosclerosis y la aterosclerosis. La lesión de la pared vascular motiva, por una parte, la adhesión de monocitos y linfocitos T a la superficie endotelial y, por otra, la liberación de IL-6 por parte tanto de las células endoteliales como de los leucocitos¹⁵. Los resultados de nuestro estudio demuestran que la IL-6 está aumentada en los pacientes con IAM, probablemente producido por los miocitos y células inflamatorias activadas por la necrosis tisular¹⁶.

La IL-6 elevada en el curso de la enfermedad vascular refleja la activación inmune *in situ* pero, además, recientes evidencias indican que tanto el endotelio, estimulado por la hiperglucemia, como el tejido adiposo puede producir esta CIT. En nuestro estudio se introdujeron sólo sujetos no diabéticos, por lo que las diferencias significativas existentes en los valores de glucemia entre ambos grupos no explicaría el aumento de la IL-6¹⁷.

Así mismo, se demuestra la existencia de un patrón de L/O, tanto en los pacientes con IAM como en los controles. Se ha objetivado en diversos estudios que la secreción y actividad de las CIT están bajo control neuroendocrino central, y en concreto en relación con la glándula pineal a través de la secreción L/O de la hormona melatonina¹⁸.

Por el contrario, la IL-1β no presentó cambios significativos con respecto al patrón lumínico, probablemente por 2 motivos: a) la IL-6 es una CIT con potentes propiedades proinflamatorias donde regula la expresión de moléculas de adhesión y de otras CIT, como la IL-1β¹⁹, donde la actuación de esta, por parte de la IL-6, presenta un desfase temporal, y b) la IL-6 induce la migración y diferenciación de los macrófagos activados, siendo éstos los principales productores de IL-1β²⁰.

La existencia de un ritmo circadiano en los pacientes con IAM implica que podrían estar, de alguna manera, asociados o desencadenados por ritmos fisiológicos que presentan un pico de actividad en un determinado momento del día o de la noche²¹. En la actualidad se acepta que la rotura de una placa aterosclerótica y el posterior fenómeno de trombosis constituyen el sustrato fisiopatológico de la mayoría de los IAM. Existen diversas características que parecen definir la vulnerabilidad de las placas, entre ellos los factores directamente relacionados con las características

físicas de las placas y su composición tisular, y factores sistémicos que promueven su rotura y facilitan la trombosis.

En un estudio realizado por Schieffer et al¹⁹ encontraron que la IL-6 se localizaba en la intersección del endotelio disfuncionante que recubre la placa con el endotelio sano adyacente, lugar donde es más frecuente la rotura de las placas. Mehta et al²² observaron que la inflamación de las placas ateroscleróticas puede estar desencadenada, mantenida e incrementada por múltiples factores, como linfocitos y macrófagos activados, incremento de IL-6, IL-1, interferón gamma y lipoproteína (a). En las fases tardías de la aterosclerosis, la liberación de enzimas hidrolíticas y de CIT contribuye a degradar el tapón fibroso de la placa aterosclerótica, lo cual contribuye a la rotura de la misma. La IL-6 es una CIT con potentes propiedades proinflamatorias que contribuye al desencadenamiento de los SCA, al potenciar la síntesis de metaloproteasas y la expresión de receptores de LDL en los macrófagos, así como un aumento de la captación de cLDL y la secreción de sustancias quimiotácticas, como la proteína 1 quimiotáctica de monocitos²³.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones de nuestro estudio se cuenta el reducido tamaño de la muestra. Se trata de un estudio de diseño de casos y controles, donde las características basales del grupo de estudio son similares (muestra de conveniencia). Este hecho, en el que el grupo control y el de los casos sean similares en los factores de riesgo analizados para enfermedad arterial coronaria, hace difícil encontrar diferencias significativas en el factor de exposición analizado: la IL-6.

Reconocemos que no se pueden establecer conclusiones definitivas acerca de que el ritmo L/O de la IL-6 con aumento mayor durante la oscuridad en los pacientes sea un factor causal que provoque el IAM. Son necesarios más estudios que nos ayuden a aclarar los mecanismos que subyacen en la periodicidad de la presentación del infarto, lo que se refleja en la importancia que se puede dar a intervenciones farmacológicas para una mejor protección en momentos de mayor riesgo.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran la existencia de un ritmo L/O de la IL-6 en los controles y en pacientes con IAM, presentando estos últimos unas concentraciones más altas, secundarias a una respuesta fisiológica a la lesión tisular. El estudio de las variaciones L/O de las CIT proinflamatorias, aunque aún carece de relevancia clínica, abre las puertas a nuevas investigaciones en el campo sobre los ritmos biológicos en humanos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Laboratorio Pfizer la ayuda económica para la compra de los kits de IL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective from the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
3. Miller MD, Krangel MS. Biology and biochemistry of the chemokines; a family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Crit Rev Immunol* 1992;12:17-46.
4. García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:990-1003.
5. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. The MILLIS Study Group. *N Engl J Med* 1985;313:1315-22.
6. Thompson DR, Blandford RL, Sutton TW, Marchant PR. Time of onset of chest pain in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1985;7:139-48.
7. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-8.
8. Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart AC, Aber VR, et al. Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. *Am J Cardiol* 1988;62:635-7.
9. Stene N, Panagiotis N, Tuck ML, Sowers JR, Mayes D, Berg G. Plasma norepinephrine levels are influenced by sodium intake, glucocorticoid administration, and circadian changes in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1340-5.
10. Loscalzo J. The relation between atherosclerosis and thrombosis. *Circulation* 1992;86(Suppl 3):95-9.
11. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99:2079-84.
12. Balbay Y, Tikiz H, Baptiste RJ, Ayaz S, Sasmaz H, Korkmaz S. Circulating interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction. *Angiology* 2001;52:109-14.
13. López-Sendón J, López de Sá E. Nuevos criterios de diagnóstico de infarto agudo de miocardio: orden en el caos. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:669-74.
14. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
15. Le J, Vilcek J. Interleukin-6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989;61:588-602.
16. Ikeda U, Ito T, Shimada K. Interleukin-6 and Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol* 2001;24:701-4.

Domínguez Rodríguez A, et al. Citocinas proinflamatorias en el infarto agudo de miocardio

17. McCarthy MF. Interleukin-6 as central mediator of cardiovascular risk associated with chronic inflammation, smoking, diabetes and visceral obesity: down-regulation with essential fatty acids, ethanol, and pentoxifylline. *Med Hypotheses* 1999;52:465-77.
18. Sothorn RB, Roitman-Johnson B, Kanabrocki EL, Yager JG, Roodel MM, Weatherbee JA, et al. Circadian characteristics of circulating IL-6 in men. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1029-35.
19. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101:1372-8.
20. Giri JG, Lomedico PT, Mizel SB. Studies on the synthesis and secretion of interleukin-1. I. A 33,000 molecular weight precursor for interleukin-1. *J Immunol* 1985;134:343-9.
21. Hernandez-Fernandes E, Coelho D, Missel-Correa JR, Kumpinski D. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:117-22.
22. Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1217-25.
23. Pérez-Fernández R, Kaski JC. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:738-50.