

Interleucina-4 y fibrosis miocárdica en pacientes con insuficiencia cardiaca

Esther Roselló-Lletí^a, Miguel Rivera^a, Vicente Bertomeu^b, Raquel Cortés^a, Alejandro Jordán^c y Andrés González-Molina^d

^aUnidad de Cardiología. Centro de Investigación Hospital La Fe. Valencia. España.

^bUnidad de Cardiología. Hospital San Juan. Alicante. España.

^cUnidad de Cardiología. Hospital de Elche. Alicante. España.

^dUnidad de Inmunología. Centro de Investigación Hospital La Fe. Valencia. España.

La interleucina 4 (IL-4) estimula la respuesta inflamatoria, activa la síntesis de colágeno, promueve la progresión de fibrosis e inhibe la producción de citocinas inflamatorias. Estudiamos las concentraciones urinarias de IL-4, su relación con los marcadores de fibrosis miocárdica y con los volúmenes del ventrículo izquierdo en 98 pacientes con insuficiencia cardiaca. Calculamos el índice de volumen telesistólico (IVTS) y telediastólico (IVTD), los valores de IL-4, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, IL-6 y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP).

Comparamos los valores urinarios de IL-4 y PIIINP en pacientes y controles (12 ± 12 frente a 4 ± 3 pg/ml, $p < 0,0001$ y 5 ± 2 frente a 4 ± 1 ng/ml, $p < 0,0001$). La IL-4 se correlacionó con IVTS e IVTD ($r = -0,22$; $p < 0,05$) y con PIIINP ($r = 0,24$; $p < 0,05$). En la cardiopatía hipertensiva encontramos una correlación entre IL-4 y PIIINP ($r = 0,7$; $p < 0,01$). Correlacionamos la IL-4 con TNF- α y la IL-6, obteniendo $r = 0,3$, $p < 0,01$ y $r = 0,5$, $p < 0,0001$.

La IL-4 en orina se relaciona con la fibrosis miocárdica y el remodelado en la insuficiencia cardiaca. La relación es mayor en la cardiopatía hipertensiva.

Palabras clave: Interleucina-4. Insuficiencia cardiaca. Fibrosis.

Interleukin-4 and Cardiac Fibrosis in Patients With Heart Failure

Interleukin-4 (IL-4) stimulates inflammatory responses, activates collagen synthesis, promotes fibrosis progression, and inhibits the production of inflammatory cytokines. We studied the relationship between the urinary IL-4 level and levels of markers of cardiac fibrosis and left ventricular volume in 98 patients with heart failure (HF). The left ventricular end-systolic volume index (LVESVI) and left ventricular end-diastolic volume index (LVEDVI) were calculated, and IL-4, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), IL-6, and aminoterminal propeptide of procollagen type III (PIIINP) levels were recorded.

Comparison of urinary IL-4 and PIIINP levels in patients and control subjects gave values of 12 (12) pg/mL and 4 (3) pg/mL ($P < 0.0001$), respectively, and 5 (2) ng/mL and 4 (1) ng/mL ($P < 0.0001$), respectively. The IL-4 level correlated with LVESVI and LVEDVI ($r = -0.22$, $P < 0.05$), and with PIIINP ($r = 0.24$, $P < 0.05$). In patients with hypertensive cardiomyopathy, there was a good correlation between IL-4 and PIIINP levels ($r = 0.7$, $P < 0.01$). Correlations were also observed between IL-4 and TNF-alpha ($r = 0.3$, $P < 0.01$) and IL-6 ($r = 0.5$, $P < 0.0001$).

The urinary IL-4 level correlated with cardiac fibrosis and remodeling in patients with HF. The relationship was stronger in those with hypertensive cardiomyopathy.

Key words: Interleukin-4. Heart failure. Fibrosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un cuadro funcional en el que se produce una activación de sistemas neurohormonales e inmunológicos^{1,2}. La interleucina 4 (IL-4) es una citocina antiinflamatoria y profibrótica³

del tipo TH2 que estimula y amplifica la respuesta inflamatoria mediante la activación de la síntesis de colágeno tipo I y III por los fibroblastos y la promoción de la progresión de la fibrosis. Además, inhibe la respuesta proinflamatoria del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la IL-1 y la IL-6⁴. Por otra parte, el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP) es un indicador de la síntesis y degradación del colágeno⁵.

Recientemente se han publicado trabajos en los que se calculan los valores de IL-4 en sangre y orina, y el papel de su concentración plasmática en diversas en-

Correspondencia: Dr. M. Rivera Otero.
Unidad de Cardiología. Centro de Investigación Hospital La Fe.
José María Haro, 59, puerta 59. 46022 Valencia. España.
Correo electrónico: rivera_jmi@gva.es

Recibido el 18 de enero de 2007.

Aceptado para su publicación el 29 de marzo de 2007.

fermedades⁶. Sin embargo, las relaciones de su concentración en la orina con parámetros de función y metabolismo cardíaco no han sido todavía estudiadas.

Nosotros hipotetizamos que las concentraciones urinarias de IL-4 pueden estar relacionadas con el metabolismo miocárdico del colágeno, con otros marcadores de acción inmunológica y con el remodelado ventricular en pacientes con IC. Hemos relacionado las concentraciones de IL-4 en la orina con los valores de PIIINP y con los valores de TNF- α e IL-6, y también con los índices de volumen telesistólico (IVTS) y telediastólico (IVTD) del ventrículo izquierdo.

MÉTODOS

Estudiamos a 98 pacientes con IC y a 18 controles procedentes de consultas externas hospitalarias que presentaron un electrocardiograma, un estudio eco-Doppler y un análisis hematológico y bioquímico normales. Los diagnósticos etiológicos fueron: cardiopatía isquémica (46%), cardiopatía dilatada (41%) y cardiopatía hipertensiva (13%).

El 79% fue tratado con diuréticos, el 69% con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), el 60% con bloqueadores beta, el 49% con antiadosterónicos, el 24% con digital, el 15% con antagonistas del calcio y el 16% con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). El estudio se realizó de acuerdo con las líneas directivas de la buena práctica clínica y las normas éticas para la experimentación humana establecidas por la Declaración de Helsinki.

Se realizó un estudio eco-Doppler. Los registros ecocardiográficos y los trazados Doppler fueron grabados en cintas de vídeo para ser analizados posteriormente de manera centralizada (Eco-Dat, Software de Medicina S.A.). Se utilizó el método de área-longitud para el cálculo del índice del volumen telesistólico (IVTS, ml/m²) y telediastólico (IVTD, ml/m²) del ventrículo izquierdo y para el cálculo de la fracción de eyección (FE).

Las muestras urinarias de IL-4, IL-6 y TNF- α se midieron por duplicado mediante un ensayo inmunoenzimático comercial específico ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN). Las muestras plasmáticas de PIIINP se midieron por duplicado mediante una técnica de radioinmunoanálisis competitivo RIA (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia).

Los datos de las variables cuantitativas se expresan como la media \pm desviación estándar. Se estudió la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el test de la U de Mann-Whitney para comparar los valores de IL-4 y PIIINP entre pacientes y controles. Utilizamos la correlación de Spearman para relacionar las variables con una distribución no normal. Se consideraron como umbral de significación estadística los valores de $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 11,5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

TABLA 1. Características de los pacientes

Variables	Pacientes (n = 98)
Sexo (varón, %)	70
Edad (años)	65 \pm 13
PAS (mmHg)	130 \pm 22
Frecuencia cardíaca (lat/min)	74 \pm 12
NYHA (%)	
I	9
II	70
III	21
FE (%)	36 \pm 11
TNF- α (pg/ml)	3,1 \pm 0,8
IL-6 (pg/ml)	8,3 \pm 6,6
IL-4 (pg/ml)	12 \pm 12
PIIINP (ng/ml)	5 \pm 2
IVTS (ml/m ²)	80 \pm 50
IVTD (ml/m ²)	119 \pm 59

FE: fracción de eyección; IL-4: interleucina-4 en orina; IL-6: interleucina-6 en orina; IVTD: índice de volumen telediastólico; IVTS: índice de volumen telesistólico; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; PIIINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa en orina.

Los datos expresan la media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. Para toda la población de enfermos obtuvimos unos valores de IL-4 de 12 \pm 12 pg/ml. Los valores obtenidos para el PIIINP fueron 5 \pm 2 ng/ml, para IVTS 80 \pm 50 ml/m² y para IVTD 119 \pm 59 ml/m².

Al comparar los valores de IL-4 entre pacientes y controles obtuvimos una diferencia significativamente mayor en los enfermos de IC (12 \pm 12 frente a 4 \pm 3 pg/ml; $p < 0,0001$). También hemos comparado los valores de PIIINP entre pacientes y controles y hemos obtenido valores más elevados en el grupo de pacientes (5 \pm 2 frente a 4 \pm 1 ng/ml; $p < 0,0001$).

Además, hemos dividido a los pacientes en los 3 grupos etiológicos para comparar los valores de IL-4 y PIIINP y los valores de IVTS e IVTD (tabla 2).

Para todo el grupo de pacientes, la IL-4 se correlacionó con IVTS e IVTD ($r = -0,22$; $p < 0,05$, en ambos) (fig. 1) y con PIIINP ($r = 0,24$; $p < 0,05$). En el grupo etiológico hipertensivo encontramos entre IL-4 y PIIINP, $r = 0,7$ y $p < 0,01$ (fig. 2). Además, correlacionamos la IL-4 con las concentraciones urinarias de TNF- α e IL-6 (fig. 3), y obtuvimos $r = 0,3$, $p < 0,01$ y $r = 0,5$, $p < 0,0001$.

DISCUSIÓN

Las citocinas desempeñan un papel importante en la respuesta inflamatoria inmunológicamente inducida. Son secretadas en respuesta a varios estímulos inductores, entre ellos los causados por microorganismos y también otros de tipo mecánico, como sobrecargas volumétricas o de presión⁷.

La IL-4 es una citocina antiinflamatoria que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias y pro-

TABLA 2. Características de los pacientes en los 3 grupos etiológicos y el grupo control

Variables	Grupo control (n = 18)	Cardiopatía isquémica (n = 45)	Cardiopatía dilatada (n = 40)	Cardiopatía hipertensiva (n = 13)	p
IVTS (ml/m ²)	25 ± 7	70 ± 30	95 ± 50	52 ± 32	< 0,001
IVTD (ml/m ²)	69 ± 13	106 ± 35	137 ± 57	88 ± 33	< 0,001
IL-4 (pg/ml)	4 ± 3	13,4 ± 12,3	8,8 ± 8,7	18,1 ± 15,9	0,1
PIIINP (ng/ml)	4 ± 1	4,9 ± 1,5	4,9 ± 2,2	5,5 ± 1,9	< 0,05

IL-4: interleucina-4 en orina; IVTD: índice de volumen telediastólico; IVTS: índice de volumen telesistólico; PIIINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III. Los datos se expresan como la media ± desviación estándar.

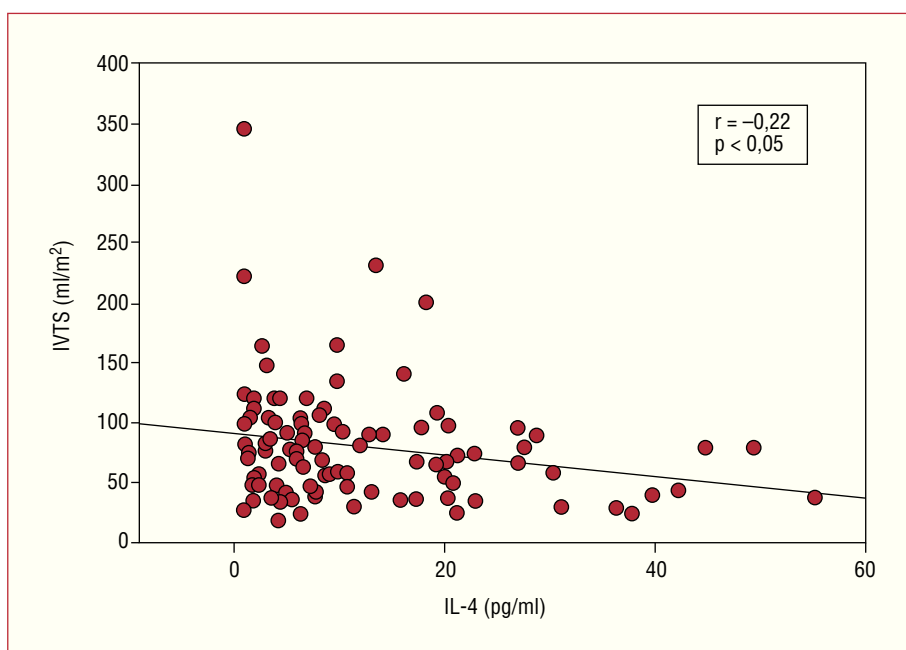


Fig. 1. Correlación entre la IL-4 y el IVTS del ventrículo izquierdo para todo el grupo de pacientes con insuficiencia cardiaca.

IL-4: interleucina-4; IVTS: índice de volumen telesistólico.

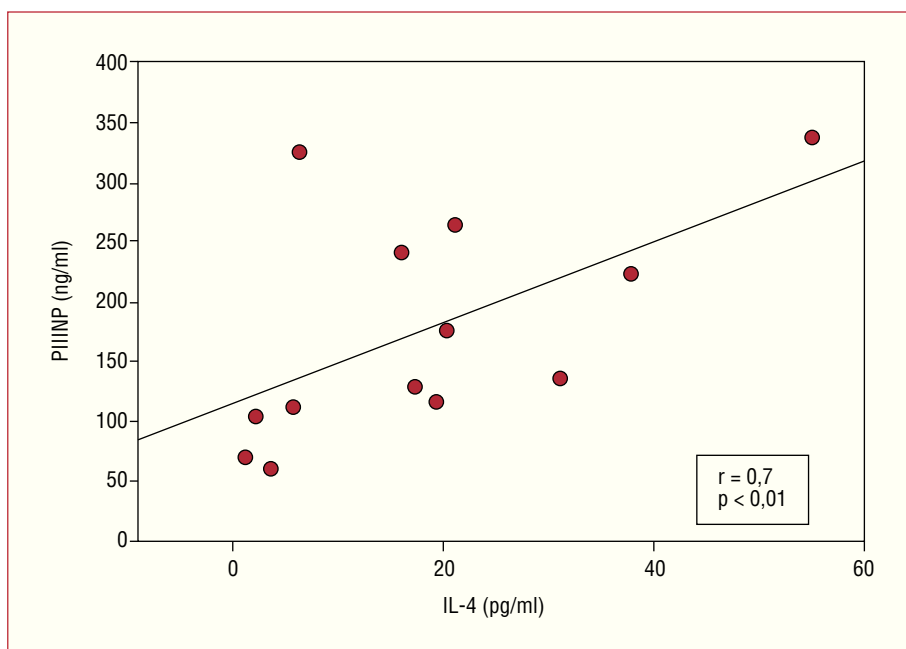


Fig. 2. Correlación entre la IL-4 y el PIIINP para el grupo de pacientes con cardiopatía hipertensiva.

IL-4: interleucina-4; PIIINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III.

mueve la progresión de fibrosis, ya que activa la síntesis de colágeno tipo I⁸ y III⁹. La fibrosis inflamatoria es un rasgo característico de miocarditis e IC y se caracteriza por una sobreproducción y deposición de

colágeno por los fibroblastos. El PIIINP es un marcador de fibrosis y sus concentraciones en suero reflejan el proceso de síntesis y degradación del colágeno⁵.

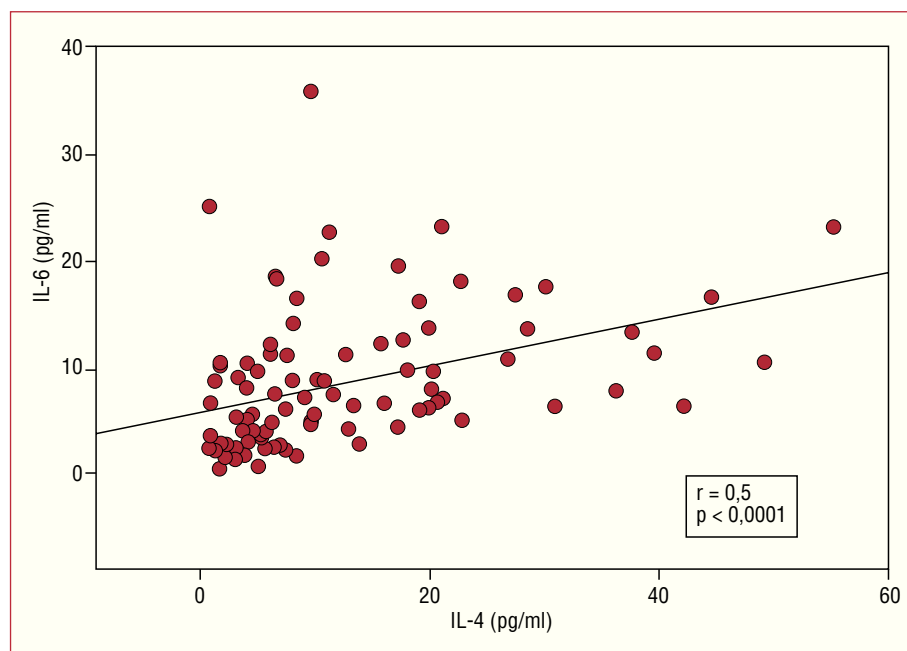


Fig. 3. Correlación entre la IL-4 y la IL-6 urinarias para todo el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca. IL: interleucina.

En nuestro grupo de estudio hemos observado que los pacientes con IC tienen valores de IL-4 y PIIINP mayores que los controles. También encontramos que los pacientes con cardiopatía hipertensiva tienen concentraciones más altas de IL-4 y PIIINP. Esto último ha sido descrito también con marcadores de estrés oxidativo, un proceso ligado al deterioro de los enfermos con IC¹⁰.

Para todo el grupo de pacientes con IC, la IL-4 se correlacionó significativamente con PIIINP. Esta correlación se hace más evidente en el subgrupo con cardiopatía hipertensiva, probablemente en relación con la gran actividad profibrótica en estos pacientes¹¹. Además, hemos encontrado una correlación negativa entre la IL-4, una citocina antiinflamatoria, con el IVTS y el IVTD del ventrículo izquierdo, probablemente debido a su acción antiinflamatoria (inhibición sobre TNF- α , IL-6 e IL-1)⁴.

Además, cuando explicamos la relación de IL-4 (antiinflamatoria) con otras citocinas proinflamatorias encontramos una correlación positiva altamente significativa, lo que pone de manifiesto la implicación de esta proteína en el desarrollo de la cascada inmunológica que acompaña al proceso de IC.

En conclusión, en este estudio se pone de manifiesto la implicación de la IL-4 en el metabolismo del colágeno miocárdico (PIIINP) de pacientes con IC. Esta implicación se hace más evidente en los pacientes con cardiopatía hipertensiva. Las concentraciones urinarias de IL-4 se correlacionan con las de TNF- α e IL-6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson LO, Skrabal CA, Loebe M, Lafuente JA, Roberts RR, Akgul A. Plasma neurohormone level correlated with left ventricular functional and morphological improvement in LVAD patients. *J Surg Res.* 2005;123:25-32.

2. Anker SD, Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart.* 2004;90:464-70.
3. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Yusung S, Barrett M, Davis S, Gatewood S, et al. Interferon γ protects against chronic viral myocarditis by reducing mast cell degranulation, fibrosis, and the profibrotic cytokines transforming growth factor- β_1 , interleukin-1 β , and interleukin-4 in the heart. *AJP.* 2004;165:1883-94.
4. Harber M, Sundstedt A, Wraith D. The role of cytokines in immunological tolerance: potential for therapy. *Exp Rev Mol Med.* 2000;2000:1-20.
5. Klappacher G, Franzen P, Haab D, Mehrabi M, Binder M, Plesch K, et al. Measuring extracellular matrix turnover in the serum of patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy and impact on diagnosis and prognosis. *Am J Cardiol.* 1995;75:913-8.
6. Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart descompensation. *Clin Cardiol.* 1999;22:811-3.
7. Kapadia S, Lee J, Torre AG, Birdsall HH, Ma TS, Mann DL. Tumor necrosis factor- α gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J Clin Invest.* 1995;96:1042-52.
8. McGaha TL, Le M, Kodera T, Stoica C, Zhu J, Paul WE, et al. Molecular mechanisms of interleukin-4-induced upregulation of type I collagen gene expression in murine fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2275-84.
9. Batra V, Musani AI, Hastie AT, Khurana S, Carpenter KA, Zangrilli JG, et al. Bronchoalveolar lavage fluid concentrations of transforming growth factor (TGF)- β_1 , TGF- β_2 , interleukin (IL)-4 and IL-13 after segmental allergen challenge and their effects on alpha-smooth muscle actin and collagen III synthesis by primary human lung fibroblasts. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:437-44.
10. Rivera M, Roselló-Lletí E, García de Burgos F, Bertomeu V, Payá R, Cortés R, et al. Valores de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina y de peroxidación lipídica en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1140-5.
11. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:89-96.