

Remodelado miocárdico y activación inmunitaria en pacientes con insuficiencia cardiaca

Miguel Rivera^a, Raquel Taléns-Visconti^a, Alejandro Jordán^b, Rafael Sirera^a, Begoña Sevilla^c, Vicente Climent^d, Esther Roselló^a, Rafael Payá^e, Raquel Cortés^a, María J. Sancho-Tello^f, Ricardo Valero^g y Andrés González-Molina^a

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

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

^cServicio de Cardiología. Hospital Dr. Peset. Valencia. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital General de Alicante. Alicante. España.

^eServicio de Cardiología. Hospital General de Valencia. Valencia. España.

^fHospital La Fe. Valencia. España.

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

Introducción y objetivos. No se comprende bien la regulación del colágeno miocárdico mediada por la respuesta inmunitaria. Nuestro objetivo fue determinar las relaciones entre remodelado ventricular y activación inmunitaria en pacientes con insuficiencia cardiaca comparando miocardiopatía isquémica y dilatada.

Métodos. Estudiamos a 94 pacientes con insuficiencia cardiaca: miocardiopatía dilatada ($n = 46$) e isquémica ($n = 48$). Determinamos volúmenes ventriculares, E/A y FE. Medimos las concentraciones de $\text{TNF}\alpha$, sTNF-RI, sTNF-RII, IL-6 e IL-10 y calculamos los valores de PIIINP.

Resultados. Los volúmenes ventriculares en la miocardiopatía dilatada fueron superiores a los del grupo isquémico ($p < 0,05$). Sin embargo, los valores de sTNF-RI, sTNF-RII y PIIINP fueron más elevados en el grupo isquémico ($p < 0,05$). En éste, los volúmenes ventriculares se correlacionaron significativamente con IL-10 y sTNF-RII. El PIIINP se correlacionó significativamente con sTNF-RII ($r = 0,30$; $p < 0,05$). En el grupo de miocardiopatía dilatada, los volúmenes ventriculares se correlacionaron significativamente con IL-10 y el PIIINP se correlacionó con IL-6 ($r = 0,32$; $p < 0,05$) y sTNF-RII ($r = 0,32$; $p < 0,05$). La regresión lineal múltiple, que incluyó citocinas, edad, sexo y función ventricular, demuestra que el sTNF-RII es un factor pronóstico independiente del PIIINP (r^2 ajustada = 0,16; $p < 0,0001$) y de los volúmenes ventriculares (IVTSVI, r^2 ajustada = 0,034; $p < 0,05$; IVTDVI, r^2 ajustada = 0,048; $p < 0,05$) en ambos grupos.

Conclusiones. En la insuficiencia cardiaca hay una interacción de citocinas proinflamatorias con la matriz extracelular. La implicación inmunitaria es diferente dependiendo de la etiología. Las citocinas proinflamatorias y los valores de PIIINP son más elevados en los pacientes con miocardiopatía isquémica. La regresión múltiple demostró

que el sTNF-RII es un factor pronóstico independiente de remodelado ventricular.

Palabras clave: Remodelado ventricular. Citocinas. Colágeno. Insuficiencia cardiaca.

Myocardial Remodeling and Immunologic Activation in Patients With Heart Failure

Introduction and objectives. Immune response-mediated regulation of myocardial collagen remains poorly understood. Our objective was to investigate the relationship between ventricular remodeling and immunologic activation in patients with heart failure (HF) by comparing dilated and ischemic cardiomyopathy.

Methods. We studied 94 patients with HF and dilated cardiomyopathy ($n=46$) or ischemic cardiomyopathy ($n=48$). We recorded left ventricular (LV) volumes, E/A ratio, and ejection fraction. Plasma concentrations of tumor necrosis factor α ($\text{TNF}\alpha$), soluble TNF α receptor I (sTNF-RI), sTNF-RII, interleukin-6 (IL-6) and IL-10 were measured. The serum procollagen type-III amino-terminal propeptide (PIIINP) level was also obtained.

Results. Ventricular volumes were greater in the dilated cardiomyopathy than in the ischemic cardiomyopathy group ($P<0.05$). However, sTNF-RI, sTNF-RII and PIIINP levels were higher in the ischemic group ($P<0.05$). In this group, there were significant correlations between ventricular volumes and IL-10 and sTNF-RII levels. There was also a significant correlation between PIIINP and sTNF-RII levels ($r=0.30$; $P<0.05$). In the dilated cardiomyopathy group, there was a significant correlation between ventricular volumes and IL-10 level, and between PIIINP level and IL-6 ($r=0.32$; $P<0.05$) and sTNF-RII levels ($r=0.32$; $P<0.05$). Multiple linear regression analysis, which included cytokine levels, age, sex and ventricular function, showed that the sTNF-RII level was an independent predictor of the PIIINP level (adjusted $r^2=0.16$; $P<0.0001$) and of ventricular volumes (LV end-systolic volume index, adjusted $r^2=0.034$; $P<0.05$; and LV end-diastolic volume index, adjusted $r^2=0.048$; $P<0.05$) in both groups.

Este proyecto ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Proyecto FIS 01/0943.

Correspondencia: Dr. M. Rivera Otero.
José María Haro, 59, puerta 59. 46022 Valencia. España.
Correo electrónico: rivera_jmi@gva.es

Recibido el 14 de octubre de 2005.

Aceptado para su publicación el 11 de mayo de 2006.

IL: interleucina.
IVTDVI: índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.
IVTSVI: índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.
PIIINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III.
TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.
TNF-RI y TNF-RII: receptores tipo 1 y 2 del TNF α .

Conclusions. In HF, there is an interaction between proinflammatory cytokines and the extracellular matrix. Immunologic implications vary according to disease etiology. The elevation in proinflammatory cytokine and PIIINP levels is greater in patients with ischemic cardiomyopathy. Multiple regression analysis showed that the sTNF-RII level was an independent predictor of ventricular remodeling.

Key words: *Ventricular remodeling. Cytokines. Collagen. Heart failure.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El concepto y el significado clínico del remodelado ventricular izquierdo se han extendido gradualmente. El remodelado cardiaco es importante en la progresión de enfermedades cardiovasculares como el infarto de miocardio, las enfermedades cardiacas valvulares, la miocarditis y la miocardiopatía dilatada. En el proceso de remodelado están involucrados los fibroblastos, las proteínas de la matriz extracelular¹, la vascularización coronaria y los miocitos cardiacos. En la insuficiencia cardiaca la matriz extracelular, una red estructural tridimensional de colágenos intersticiales a los que otros componentes matriciales están adjuntos, el recambio es el principal factor determinante de remodelado cardiaco. Las funciones fisiológicas principales de esta red son retener la integridad del tejido y la función de la bomba cardiaca. La deposición del colágeno se controla y se puede modular por factores hormonales, factores de crecimiento, citocinas, proteínas reguladoras y/o factores hemodinámicos. Se precisa un balance apropiado en la síntesis de la matriz extracelular y su degradación para la morfogénesis normal y el mantenimiento de la arquitectura del tejido². La acumulación excesiva de colágeno conduce a la disfunción diastólica y sistólica ventricular y en último término contribuye a la insuficiencia cardiaca. Por consiguiente, aunque el remodelado inicialmente sea una respuesta de adaptación, se convierte gradualmente en mala adaptación y conduce a la descompensación progresiva¹. La síntesis de colágenos se regula en las células, mientras

que la deposición de estas proteínas depende de un equilibrio entre las metaloproteinasas matriciales (MMP) y los inhibidores de tejido de las MMP^{3,4}. Parece probable que un efecto paracrino/autocrino de un repertorio de citocinas en las células inflamatorias y miocárdicas puede conducir a un desequilibrio y resultar en una arquitectura alterada de la matriz extracelular del miocardio^{3,5}. Así, la medición del recambio del colágeno cardiaco mediante la utilización de marcadores serológicos es una herramienta útil para controlar la reparación del tejido cardiaco. En este contexto, puede medirse la concentración en suero del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III (PIIINP), como marcador del recambio del colágeno en la insuficiencia cardiaca^{6,7}.

Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina (IL) 6 inducen la expresión de las MMP y que pueden medirse en plasma y orina⁸. El TNF α tiene múltiples funciones fisiológicas mediadas por su unión a receptores específicos. En los miocitos cardiacos se han identificado células activadas presentes en el tejido cardiaco, como macrófagos, células endoteliales y miocitos, productoras de TNF α , y receptores del TNF α de tipos 1 (TNF-RI) y 2 (TNF-RII)⁹. Se pueden detectar ambos receptores como formas solubles, sTNF-RI y sTNF-RII, y sus concentraciones en sangre y orina están elevadas en la insuficiencia cardiaca severa^{8,10,11}. Por el contrario, se sabe que la IL-10, una citocina antiinflamatoria, suprime la síntesis de citocinas proinflamatorias. En particular, la IL-10 podría disminuir la producción de TNF α ^{12,13}.

Nos planteamos la hipótesis de que los valores de algunas citocinas y receptores de citocinas tienen un papel importante en el remodelado y función del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque tal papel todavía no está bien establecido¹⁴. Por consiguiente, el propósito de este estudio fue determinar las relaciones entre el remodelado ventricular, medido bioquímica y geométricamente, y el grado de activación inmunitaria en pacientes con insuficiencia cardiaca, comparando esta relación en la miocardiopatía dilatada e isquémica.

MÉTODOS

Pacientes

Hemos estudiado a 94 pacientes de la Comunidad Valenciana con diagnóstico de insuficiencia cardiaca, basado en datos médicos básicos de la historia: electrocardiograma, radiografía de tórax, prueba de esfuerzo y eco-Doppler¹⁵. El diagnóstico de miocardiopatía isquémica (n = 48) y dilatada (n = 46) se confirmó según el informe de la Organización Mundial de la Salud de 1995¹⁵⁻¹⁷, y la capacidad funcional de los pacientes se definió según la New York Heart

Association. Las características clínicas de estos pacientes se muestran en la tabla 1. Quedaron excluidos los sujetos con fibrilación auricular, síndromes coronarios agudos, enfermedad hepática aguda y crónica, artritis reumatoide, infecciones crónicas, enfermedades pulmonares o tumores malignos. No hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la evaluación de los pacientes (medido en meses) entre los grupos isquémico ($50,97 \pm 45,61$) y dilatado ($67,18 \pm 63,73$; NS). Todos los pacientes estaban con terapia médica estable, siguiendo las directrices de la American Heart Association¹⁸ y la European Society of Cardiology¹⁹, al menos un mes antes de su inclusión en el estudio, con el fin de evitar el posible efecto de intervenciones cardiovasculares diferentes, y ninguno estaba tomando fármacos antiinflamatorios de forma continuada. No se observaron diferencias en los tratamientos entre el grupo isquémico y el dilatado, salvo con los bloqueadores beta (el 63 y el 39%) y la digoxina (el 24 y el 47%). En la tabla 2 se especifica el porcentaje de pacientes con cada tratamiento comparando las diferencias entre ambos grupos de estudio. El procedimiento fue aprobado por las comisiones institucionales apropiadas o los comités éticos de cada centro, y el estudio se llevó a cabo de conformidad con las líneas directivas de buena práctica clínica y las normas éticas para la experimentación humana establecidas en la Declaración de Helsinki. En este estudio participaron 6 hospitales de la Comunidad Valenciana.

Toma de muestras

En ayunas y tras estar el paciente 30 min en decúbito supino, se extrajo la sangre venosa por venopunción. Las muestras se centrifugaron inmediatamente y se fraccionaron y almacenaron a -80°C en tubos Eppendorf el plasma y el suero, antes de transportarlos al laboratorio para la cuantificación de las citocinas y la concentración de PIIINP. El mismo día de la toma de muestras se realizó el estudio ecocardiográfico a los pacientes.

Medida de citocinas y receptores de citocinas

Las concentraciones plasmáticas de TNF α (sensibilidad, 0,3 pg/ml), sTNF-RI (sensibilidad, 1,2 pg/ml), sTNF-RII (sensibilidad, 2,3 pg/ml), IL-6 (sensibilidad, 0,7 pg/ml) e IL-10 (sensibilidad, 4 pg/ml) se midieron por duplicado mediante un ensayo inmunoenzimático específico (ELISA) según las recomendaciones del fabricante (Quantikine R&D Systems Inc., Minneapolis, Estados Unidos). Los análisis se cuantificaron en un lector dual de placas a una longitud de onda de 450 nm (Sunrise, TECAN, Austria) con ayuda del software Magellan (versión 2.5 TECAN, Austria). Los resultados se expresan en pg/ml.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes estudiados

	Miocardiopatía dilatada (n = 46)	Miocardiopatía isquémica (n = 48)	p
Edad (años)	57 \pm 14	68 \pm 10	< 0,001
Varones/mujeres	35/11	36/12	NS
Presión sistólica (mmHg)	123 \pm 17	125 \pm 19	NS
Frecuencia cardiaca (lat/min)	79 \pm 13	74 \pm 13	NS
Hipertensión	12 (26,7%)	25 (54,3%)	< 0,01
Diabetes mellitus	10 (21,7%)	26 (54,2%)	< 0,001
NYHA			
I	11%	6%	NS
II	78%	71%	NS
III	11%	23%	NS
Hematocrito (%)	41 \pm 7,9	42 \pm 6,0	NS
Creatinina en plasma (mg/dl)	1,0 \pm 0,2	1,1 \pm 0,3	NS
Na	139 \pm 2,9	139 \pm 3,2	NS
FEVI	36 \pm 10	35 \pm 9	NS
E/A	0,9 \pm 0,5	1,1 \pm 0,7	NS
IVTSVI (ml/m ²)	82 \pm 41	68 \pm 25	< 0,05
IVTDVI (ml/m ²)	123 \pm 52	104 \pm 32	< 0,05

E/A: cociente entre la velocidad de flujo en la diástole temprana y durante la contracción auricular; FEVI: fracción de eyección; IVTDVI: índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo; IVTSVI: índice de volumen telesistólico ventricular izquierdo; NYHA: clases funcionales de la New York Heart Association; VI: ventrículo izquierdo.

Los datos se expresan como el valor medio \pm desviación estándar o el porcentaje.

TABLA 2. Porcentaje de pacientes con cada tratamiento en ambos grupos de estudio

Medicación	Todos los pacientes	Miocardiopatía dilatada (n = 46)	Miocardiopatía isquémica (n = 48)	p
Diuréticos	80,6	84,8	76,6	NS
IECA	77,2	75,6	7,7	NS
Bloqueadores beta	51,5	39,1	63	< 0,05
Antialdosterónicos	45,1	46,7	43,5	NS
Digital	35,2	46,7	23,9	< 0,05
ARA-II	17,6	23,9	11,1	NS
Antagonistas del calcio	9,9	4,4	15,2	NS

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Medición del procolágeno aminoterminal tipo III

La concentración de PIIINP (sensibilidad, 0,2 $\mu\text{g/l}$) se midió con el kit comercial «Orion Diagnostica UniQ PIIINP RIA» un radioinmunoanálisis cuantitativo diseñado para medir in vitro la concentración de PIIINP en suero humano. Los resultados se expresaron en $\mu\text{g/l}$.

Estudio eco-Doppler

El estudio se realizó por medio de sistemas ecocardiográficos estándar equipados con transductores de 2,5 MHz, utilizados en la práctica clínica habitual de los hospitales involucrados en el estudio. Los exámenes ecocardiográficos se realizaron utilizando las vistas apicales y paraesternales estándar. Las imágenes de ecocardiograma Doppler se almacenaron en cintas de vídeo y los análisis de las grabaciones se realizaron en un laboratorio central. Se evaluó la función ventricular de modo ciego al estudio. Las imágenes bidimensionales, el espectro Doppler y el Doppler color se analizaron utilizando un sistema informatizado (Eco-Dat; software Medicina SA). Para cada paciente, se midieron 4 ciclos consecutivos y se calculó el promedio para cada variable.

Para el cálculo de la fracción de eyección (FEVI), el índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (IVTSVI) –volumen telesistólico del ventrículo izquierdo / área de superficie corporal– y el índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (IVTDVI) –volumen telediastólico del ventrículo izquierdo / área de superficie corporal–, se utilizó el método de área-longitud²⁰. La FEVI se determinó como $100 \times [(\text{volumen telediastólico} - \text{volumen telesistólico}) / \text{volumen telediastólico}]$. La velocidad de flujo en la diástole temprana (onda E), y durante la contracción de la aurícula (onda A), se midió por Doppler pulsado a nivel de la válvula, calculando el cociente E/A.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DE) o mediana \pm error estándar de la media (EEM) para las concentraciones de citocinas y receptores de citocinas. Debido a que los valores de las citocinas y el PIIINP no estaban distribuidos normalmente, los datos fueron sometidos a transformación logarítmica antes de todos los análisis estadísticos. La correlación entre los volúmenes del VI, el marcador de

recambio de colágeno PIIINP, los parámetros de función (FEVI y E/A) y la activación inmunitaria se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson de los datos normalizados logarítmicamente. Este procedimiento se utilizó en ambos grupos de pacientes de insuficiencia cardiaca con miocardiopatía dilatada e isquémica. Las comparaciones de datos numéricos entre grupos de pacientes se realizaron con la prueba de la t de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica para 2 muestras independientes de la U de Mann-Whitney.

Además, se utilizó un análisis multivariable de regresión lineal (AMRL) para probar el poder de predicción independiente de los valores de citocina y receptor de citocina y otras variables en el remodelado ventricular (PIIINP, IVTSVI e IVTDVI) en los pacientes de insuficiencia cardiaca con ambas miocardiopatías isquémica y dilatada.

Se realizó un procedimiento de selección por pasos de las diferentes variables. La discriminación del mejor modelo se basó en el principio de mínimos cuadrados y mayor r^2 . Se consideró significativos los valores de $p < 0,05$. El análisis de regresión incluye como variables independientes TNF α , sTNF-RI, sTNF-RII, IL-6, IL-10, edad, sexo, FEVI, E/A y diabetes para el análisis AMRL con PIIINP como la variable dependiente. El análisis AMRL con IVTSVI e IVTDVI como las variables dependientes incluyen TNF α , sTNF-RI, sTNF-RII, IL-6, IL-10, la edad, el sexo y PIIINP como las variables independientes.

Todas las pruebas estadísticas fueron obtenidas con el paquete estadístico SPSS/PC 10.1 (SPSS, Inc., Chicago, Estados Unidos). Se consideró que las diferencias eran significativas cuando $p < 0,05$ para todos los parámetros.

RESULTADOS

Hemos calculado y comparado los parámetros bioquímicos y geométricos de remodelado ventricular y la activación inmunológica en los pacientes de insuficiencia cardiaca con miocardiopatías isquémica y dilatada, que en nuestros pacientes presentan unos valores elevados (tablas 1 y 3). Hemos visto que IVTSVI e IVTDVI son más elevados en la miocardiopatía dilatada que en el grupo de pacientes isquémicos. En lo que respecta a las concentraciones de citocinas, sTNF-RI y sTNF-RII fueron más altos en el grupo isquémico que en el dilatado. Encontramos tendencia estadística a un aumento de los valores de IL-6 en el grupo isquémico. Se observó una diferencia significativa en el marcador bioquímico de recambio de la matriz PIIINP, con cifras más elevadas en los pacientes isquémicos.

Se calculó en ambos grupos la correlación de Pearson de los datos normalizados logarítmicamente entre los volúmenes del VI y los parámetros inmunitarios. En el grupo isquémico, IVTDVI se correlacionó nega-

TABLA 3. Variables bioquímicas e inmunológicas en los 2 grupos de pacientes

	Miocardiopatía dilatada (n = 46)	Miocardiopatía isquémica (n = 48)	p
PIIINP ($\mu\text{g/l}$)	3,7 \pm 0,3	4,3 \pm 0,3	0,016
IL-10 (pg/ml)	16,1 \pm 1,9	13,2 \pm 1,7	NS
IL-6 (pg/ml)	2,0 \pm 0,5	3,4 \pm 1,1	0,093
TNF α (pg/ml)	3,3 \pm 0,8	4,5 \pm 1,3	NS
sTNF-RI (pg/ml)	1.820,7 \pm 243,8	2.119,8 \pm 145,4	0,011
sTNF-RII (pg/ml)	4.221,5 \pm 413,2	5.115,4 \pm 397,7	0,049

IL: interleucina; PIIINP: procolágeno aminoterminal tipo III; sTNF-RI: receptor soluble tipo I del TNF α ; sTNF-RII: receptor soluble tipo II del TNF α ; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

Los datos se expresan como el valor medio \pm error estándar.

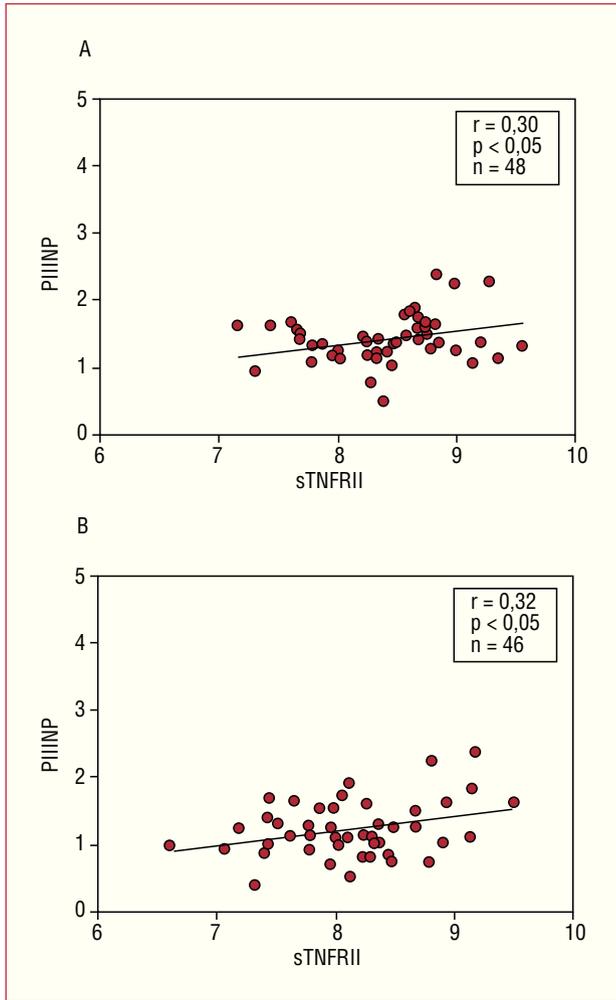


Fig. 1. Correlación de Pearson del marcador bioquímico de recambio de la matriz PIIINP y el receptor soluble del TNF α tipo II (sTNF-RII) en los grupos de pacientes A: miocardiopatía isquémica y B: dilatada. PIIINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III.

tivamente con IL-10 ($r = -0,41$; $p < 0,05$) y sTNF-RII ($r = -0,31$; $p < 0,05$). Con IVTSVI no se obtuvo correlación significativa. PIIINP se correlacionó significativamente con sTNF-RII ($r = 0,30$; $p < 0,05$) (fig. 1A). Finalmente, con el parámetro de función sistólica, FEVI, encontramos una correlación negativa con IL-6 ($r = -0,42$; $p < 0,01$), sTNF-RI ($r = -0,32$; $p < 0,05$) y sTNF-RII ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Sin embargo, cuando estudiamos las relaciones entre el parámetro diastólico E/A y las concentraciones de citocinas no se obtuvo ninguna correlación significativa.

En el grupo de miocardiopatía dilatada, IVTSVI e IVTDVI mostraron correlación con IL-10 ($r = 0,39$; $p < 0,05$, y $r = 0,36$; $p < 0,05$, respectivamente). Cuando comparamos el marcador de recambio del colágeno PIIINP, encontramos una correlación significativa con IL-6 ($r = 0,32$; $p < 0,05$) y también con las concentraciones plasmáticas de sTNF-RII (fig. 1B) ($r = 0,32$; $p < 0,05$). FEVI y E/A no fueron significativos.

Para comprobar el poder de predicción independiente de las citocinas y los valores de los receptores de citocinas y otras variables en el marcador bioquímico de recambio de la matriz PIIINP, en los pacientes de insuficiencia cardiaca se utilizó un análisis multivariable de regresión lineal. El mejor modelo se halló cuando el sTNF-RII se asoció con los valores de PIIINP ($p < 0,0001$) (tabla 4, punto A). Además, para investigar el poder de predicción independiente de las citocinas y los valores del receptor de citocinas en los volúmenes del VI, se utilizó también un análisis MLR. El mejor modelo se encontró cuando el sTNF-RII se asoció con IVTSVI e IVTDVI como variables dependientes ($p < 0,05$ y $p < 0,05$, respectivamente) (tabla 4, puntos B y C).

DISCUSIÓN

El remodelado ventricular es un proceso complejo que no se comprende en su totalidad. Parece que hay múltiples vías de retroalimentación que responden a los acontecimientos mecánicos, así como a la estimulación neurohormonal y la liberación de citocinas y otros agentes, todavía sin identificar¹. La progresión del remodelado ventricular después de los acontecimientos indicados incluye: disminución y reducción de miocitos en el área infartada, dilatación de la cámara, fibrosis y formación de cicatriz, disolución del colágeno y acumulación excesiva de la matriz intersticial, aumento del estrés de pared, hipertrofia de miocito, activación neurohormonal, liberación de citocinas, hipertrofia, necrosis y apoptosis celular y deterioro mantenido de la función cardiaca. Es imposible ordenar la secuencia de acontecimientos, porque los múltiples sistemas de retroalimentación crean un proceso interactivo²¹.

TABLA 4. Resultados del análisis de regresión lineal múltiple

Variable	β	Error estándar	p
A. Regresión lineal múltiple: resultados de sTNF-RII en los valores del PIIINP en todos los pacientes (r^2 ajustada = 0,16; $p < 0,0001$)			
Log sTNF-RII	0,326	0,077	0,001
B. Regresión lineal múltiple: resultados de sTNF-RII en IVTSVI en todos los pacientes (r^2 ajustada = 0,034; $p < 0,05$)			
Log sTNF-RII	-0,004	0,002	0,042
C. Regresión lineal múltiple: resultados de sTNF-RII en IVTDVI en todos los pacientes (r^2 ajustada = 0,048; $p < 0,05$)			
Log sTNF-RII	-0,006	0,002	0,019

A: variable dependiente Log PIIINP. El análisis de regresión incluye TNF α , sTNF-RI, sTNF-RII, IL-6, IL-10, edad, sexo, LVEF, E/A y diabetes como variables independientes, de las que sólo sTNF-RII se mantuvo en el modelo final.

B: variable dependiente IVTSVI. El análisis de regresión incluye TNF α , sTNF-RI, sTNF-RII, IL-6, IL-10, edad, sexo y PIIINP como variables independientes, de las que sólo sTNF-RII se mantuvo en el modelo final.

C: variable dependiente IVTDVI. El análisis de regresión incluye TNF α , sTNF-RI, sTNF-RII, IL-6, IL-10, edad, sexo y PIIINP como variables independientes, de las que sólo sTNF-RII se mantuvo en el modelo final.

En este contexto, hemos estudiado las relaciones entre el remodelado ventricular, medido bioquímicamente, y el grado de activación inmunitaria en pacientes de insuficiencia cardiaca. Aunque tenemos que señalar que hemos considerado el valor absoluto de los volúmenes del VI como marcador geométrico de remodelado del VI, el concepto de remodelado del VI es el cambio en los volúmenes del VI con el paso del tiempo. Tenemos que tener en cuenta que las diferencias entre los volúmenes normales²² y los de nuestros pacientes son lo suficientemente significativas para permitirnos pensar que estos volúmenes del VI son marcadores fiables del cambio²³. Por consiguiente, hemos estudiado las relaciones entre los volúmenes del VI, el marcador bioquímico de recambio de matriz (PIINP) y los parámetros de función del VI (FEVI, E/A) con los valores circulantes de citocinas, en la miocardiopatía isquémica y la dilatada. Hemos escogido el TNF α y la IL-6 como citocinas proinflamatorias porque trabajos previos han mostrado su papel en este proceso²⁴⁻²⁶. También quisimos estudiar la participación de los receptores solubles del TNF. Además, para ver la implicación de las citocinas antiinflamatorias, hemos seleccionado la IL-10, de la que se conoce su capacidad para suprimir la producción de TNF α . Hemos observado que hay diferencias críticas en las relaciones obtenidas en ambos grupos.

En nuestros resultados comprobamos que los valores de sTNF-RI y sTNF-RII estaban más elevados en el grupo isquémico que en el dilatado. El hecho de que los volúmenes del VI sean superiores en los pacientes con miocardiopatía dilatada pone en evidencia la mayor implicación de estas citocinas en casos de miocardiopatía isquémica, que presenta cifras de citocinas aún más altas en plasma. Esto podría deberse al hecho de que hay muchos factores que inducen la respuesta inmunitaria en esa entidad, tales como la inflamación vascular, los fenómenos relacionados con la isquemia y necrosis²⁷.

En el grupo isquémico el IVTDVI se relacionó negativamente con IL-10 y sTNF-RII. El PIINP se correlacionó con sTNF-RII, y la FEVI tuvo la influencia negativa de los valores plasmáticos de IL-6, sTNF-RI y sTNF-RII. Por contra, cuando estudiamos estas relaciones en la miocardiopatía dilatada, nos encontramos con que el IVTDVI y el IVTSVI se relacionaron positivamente con IL-10.

Además, hemos advertido que cuando analizamos las relaciones de la IL-10 con el volumen del VI, la IL-10 y el sTNF-RII tienen una correlación negativa con el IVTDVI en el grupo de pacientes isquémicos y, sin embargo, la IL-10 se relaciona de forma directa con el IVTDVI y el IVTSVI en la miocardiopatía dilatada. Teniendo en cuenta que la IL-10 es una citocina antiinflamatoria que podría suprimir la producción del TNF α inducida por la proteína quimiotáctica de monocitos¹², creemos que existen diferentes mecanismos

que regulan el remodelado ventricular en cada grupo de pacientes. De esta manera, en el grupo isquémico, el incremento en la IL-10 puede inhibir la evolución al inhibir la respuesta inflamatoria. En la miocardiopatía dilatada, los volúmenes ventriculares izquierdos no aumentarían en respuesta a la IL-10, sino que aquí su incremento estaría condicionado por el activador común TNF α .

En este contexto, como ocurre con la IL-10, el hecho de que el incremento en los valores del sTNF-RII se relacionen con una disminución en el IVTDVI en el grupo isquémico refleja cierta capacidad de este receptor para suprimir el daño miocárdico al inhibir la respuesta inflamatoria mediada por el TNF α ¹⁰ a ese nivel, aunque en lo que respecta a al IVTSVI y la FE no se refleja esa capacidad. No se encontró correlación significativa entre los parámetros geométricos y los receptores del TNF α en el grupo de miocardiopatía dilatada, donde tendrían una implicación menos directa.

Para averiguar cómo variables como la edad, el sexo, el PIINP, las citocinas y los receptores de citocina influyen en los volúmenes del VI, como marcadores geométricos de remodelado ventricular en la insuficiencia cardiaca, se realizó un análisis de regresión múltiple. Los resultados mostraron que, en la población estudiada, el sTNF-RII tiene mayor importancia que los otros parámetros estudiados en la relación con el IVTSVI e IVTDVI, puesto que no se encontró ningún poder explicativo adicional significativo cuando las variables TNF α , sTNF-RI, IL-6, IL-10, PIINP, sexo y edad se añadieron como variables independientes en el modelo con IVTSVI e IVTDVI como variables dependientes. Estas correlaciones resaltan la intervención directa del valor de sTNF-RII en el remodelado ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

En lo que respecta al marcador bioquímico de remodelado ventricular, PIINP, encontramos que el sTNF-RII está involucrado en el recambio de la matriz en ambos grupos, isquémico y dilatado. Este hecho demuestra que ese receptor tiene una intervención directa en el remodelado de la matriz extracelular en ambas miocardiopatías y que un aumento de sus concentraciones se relaciona con la expresión del PIINP. Con respecto al sTNF-RI, se encontró una tendencia estadística en el grupo dilatado cuando comparamos sus valores plasmáticos con el PIINP. Hemos de considerar que ambos receptores son glucoproteínas transmembrana que muestran similitudes en cada una de sus porciones extracelulares, pero que son distinguibles inmunológicamente²⁸.

Se realizó también un análisis de regresión múltiple para probar cómo variables como la edad, el sexo y los parámetros de función influyen la relación entre los factores inmunitarios y la concentración en suero del PIINP como marcador de recambio de la matriz en la insuficiencia cardiaca. El mejor modelo se encontró

cuando el sTNF-RII se asoció con los valores de PIIINP, y no se encontró ningún poder explicativo adicional significativo cuando TNF α , sTNF-RI, IL-6, IL-10, edad, sexo, FEVI, E/A y la diabetes se agregaron como variables independientes en el modelo con PIIINP como la variable dependiente. Este hecho sugiere de nuevo que el sTNF-RII tiene una intervención directa en el remodelado de la matriz extracelular en la insuficiencia cardíaca.

Además, los valores de IL-6 también tienen una relación directa con PIIINP en ambas miocardiopatías, pero presentan significación sólo en el grupo dilatado, aunque se encontró una fuerte tendencia estadística en los pacientes del grupo isquémico. Este resultado está en conformidad con los publicados por Puhakka et al²⁹.

Finalmente, la FEVI decrece cuando los valores de IL-6, sTNF-RI y sTNF-RII aumentan en el grupo isquémico. Es evidente que cuando hay disfunción sistólica la expresión de las citocinas proinflamatorias está aumentada, lo que muestra su implicación en este problema. Este hecho puede dar valor pronóstico a los valores de las citocinas en esta miocardiopatía. Esto también implica que puede haber una oportunidad para mejorar la función ventricular y el pronóstico en estos pacientes por medio de una aproximación terapéutica dirigida a disminuir la actividad funcional de estas citocinas³⁰.

Limitaciones del estudio

Se ha publicado que la valoración de la función ventricular es más precisa por el uso de imagen por resonancia magnética³¹. En nuestro estudio, los volúmenes del VI se midieron por ecocardiografía, lo que podría introducir más variabilidad en la captación de las imágenes. No obstante, el hecho de que todos los exámenes se realizaran de una manera centralizada por un cardiólogo nos confiere confianza acerca de la fiabilidad de nuestros resultados.

Una limitación común en este tipo de estudio es que los pacientes reciben terapia convencional para su enfermedad, y se sabe que varios fármacos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de las citocinas proinflamatorias y sus receptores. Sin embargo, este estudio confirma que un alto grado de activación inmunitaria persiste en pacientes de insuficiencia cardíaca incluso durante la terapia estándar.

En nuestros resultados hemos expuesto todas las correlaciones encontradas. Algunas de ellas, aunque significativas, lo son de manera débil. En este sentido, aunque la implicación inmunitaria en el proceso parece fuera de duda, el grado de correlación deja un cierto margen al azar, definido en la propia naturaleza del valor de la significación.

Como ya hemos citado en la discusión, hemos considerado los volúmenes ventriculares de nuestros pa-

cientes como un subrogado del cambio de volumen del VI que se produce durante el proceso de remodelado ventricular. Creemos que el importante aumento que se observa en IVTSVI e IVTDVI respecto a los valores normales permite que la relación de esos parámetros con las concentraciones de citocinas tenga un significado fisiopatológico y estadístico que iría en el mismo sentido que el que presenta el incremento de volumen medido durante el tiempo de evolución.

CONCLUSIONES

En la insuficiencia cardíaca hay una interacción de citocinas proinflamatorias con la matriz extracelular. La implicación inmunitaria es diferente dependiendo de la etiología. En general, las citocinas proinflamatorias, los receptores del TNF y también los valores del PIIINP están más elevados en los pacientes isquémicos que en aquellos con miocardiopatía dilatada. Se encontró también una implicación más directa en el incremento de volumen del VI en el grupo de miocardiopatía isquémica. Los resultados del análisis de regresión múltiple demostraron que el sTNF-RII es un factor pronóstico independiente de remodelado ventricular, medido bioquímica y geoméricamente en ambas etiologías isquémica y dilatada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takano H, Hasegawa H, Nagai T, Komuro I. Implication of cardiac remodeling in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *Intern Med.* 2003;42:465-9.
2. Cleutjens JP, Creemers EE. Integration of concepts: cardiac extracellular matrix remodeling after myocardial infarction. *J Card Fail.* 2002;8 Suppl 6:344-8.
3. Pauschinger M, Chandrasekharan K, Li J, Schwimmbeck PL, Noutsias M, Schultheiss HP. Mechanisms of extracellular matrix remodeling in dilated cardiomyopathy. *Herz.* 2002;27:677-82.
4. Heeneman S, Cleutjens JP, Faber BC, Creemers EE, Van Suylen RJ, Lutgens E, et al. The dynamic extracellular matrix: intervention strategies during heart failure and atherosclerosis. *J Pathol.* 2003;200:516-25.
5. Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:12746-51.
6. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone-cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension.* 2001;38:1227-32.
7. Poulsen SH, Host NB, Jensen SE, Egstrup K. Relationship between serum amino-terminal propeptide of type III procollagen and changes of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:1527-32.
8. Sirera R, Salvador A, Roldán I, Talens R, González-Molina A, Rivera M. Quantification of proinflammatory cytokines in the urine of congestive heart failure patients. Its relationship with plasma levels. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:27-31.
9. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation.* 1995;92:1487-93.

10. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 92:1479-86.
11. Petretta M, Condorelli GL, Spinelli L, Scopacasa F, De Caterina M, Leosco D, et al. Circulating levels of cytokines and their site of production in patients with mild to severe chronic heart failure. *Am Heart J*. 2000;140:E28.
12. Yamaoka M, Yamaguchi S, Okuyama M, Tomoike H. Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor- α . *Jpn Circ J*. 1999;63:951-6.
13. Stumpf C, Lehner C, Yilmaz A, Daniel WG, Garlachs CD. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105:45-50.
14. Ferrari R. Interleukin-6: a neurohumoral predictor of prognosis in patients with heart failure: light and shadow. *Eur Heart J*. 2002;23:9-10.
15. Remme WJ, Swedberg K. European Society of Cardiology. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:11-22.
16. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.
17. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001; 104:2996-3007.
18. Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:490-8.
19. Remme WJ. Towards the better treatment of heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl L:36-42.
20. Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1991;84 Suppl 3:280-7.
21. Paul S. Ventricular remodeling. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2003;15:407-11.
22. Salton CJ, Chuang ML, O'Donnell CJ, Kupka MJ, Larson MG, Kissinger KV, et al. Gender differences and normal left ventricular anatomy in an adult population free of hypertension. A cardiovascular magnetic resonance study of the Framingham Heart Study Offspring cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1055-60.
23. Kameda K, Matsunaga T, Abe N, Hanada H, Ishizaka H, Ono H, et al. Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease. Possible role for left ventricular remodeling. *Eur Heart J*. 2003;24:2180-5.
24. Jugdutt BI. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation*. 2003;108:1395-403.
25. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91:988-98.
26. Anker SD, Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90:464-70.
27. Abbate A, Bonanno E, Mauriello A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, Liuzzo G, et al. Widespread myocardial inflammation and infarct-related artery patency. *Circulation*. 2004;110:46-50.
28. Dembic Z, Loetscher H, Gubler U, Pan YC, Lahm HW, Gentz R, et al. Two human TNF receptors have similar extracellular, but distinct intracellular, domain sequences. *Cytokine*. 1990;2:231-7.
29. Puhakka M, Magga J, Hietakorpi S, Penttila I, Uusimaa P, Risteli J, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in relation to myocardial infarct size and collagen formation. *J Card Fail*. 2003;9:325-32.
30. Gurlek A, Kilickap M, Dincer I, Dandachi R, Tutkak H, Oral D. Effect of losartan on circulating TNF α levels and left ventricular systolic performance in patients with heart failure. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8:279-82.
31. Eicken A, Fratz S, Gutfried C, Balling G, Schwaiger M, Lange R, et al. Hearts late after fontan operation have normal mass, normal volume, and reduced systolic function: a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1061-5.