

Asociación entre concentraciones séricas de interleucina 10 y desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria

Alberto Domínguez Rodríguez^a, Pedro Abreu González^b, Martín J. García González^a y Julio Ferrer Hita^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

^bDepartamento de Fisiología. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

Introducción y objetivos. La interleucina 10 (IL-10) es una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias. Se ha demostrado que la IL-10 se libera al torrente sanguíneo durante la reperfusión miocárdica postisquémica. El objetivo de este estudio fue determinar las concentraciones séricas de IL-10 en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) tratados con angioplastia primaria y relacionarlas con la presencia o ausencia posterior de insuficiencia cardíaca (IC).

Pacientes y método. Se incluyó en el estudio a 65 pacientes a los que se realizó angioplastia primaria con éxito. Posteriormente, durante su estancia en la unidad coronaria, se registró el máximo grado de IC. La población de estudio fue dividida en 2 grupos: grupo A (clase Killip I) y B (clases Killip II, III y IV). Las concentraciones séricas de IL-10 se determinaron durante las primeras 24 h posteriores a su admisión en la unidad coronaria.

Resultados. Ambos grupos fueron similares en edad, sexo y factores de riesgo coronario. En el grupo de pacientes con IAM sin IC, las concentraciones de IL-10 fueron mayores que en el grupo de pacientes con IC ($30,4 \pm 10,8$ frente a $19,8 \pm 7,9$ pg/ml; $p < 0,001$).

Conclusiones. En los pacientes con IAM en los que se realiza con éxito una angioplastia primaria, la concentración sérica de IL-10, determinada en las primeras 24 h del evento, está más elevada cuando no se desarrolla IC. Estos hallazgos sugieren que esta citocina antiinflamatoria ejerce un efecto protector del miocardio durante la isquemia y/o la reperfusión.

Palabras clave: *Interleucina. Infarto de miocardio. Inflamación. Angioplastia coronaria. Insuficiencia cardíaca.*

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 615-7

Laboratorio Pfizer realizó una contribución económica para la compra de los kits de interleucinas.

Correspondencia: Dr. A. Domínguez Rodríguez.
La Longuera, Teide, 7, 2.ª dcha. 38410 Los Realejos. Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: adrvdg@hotmail.com

Recibido el 7 de octubre de 2004.

Aceptado para su publicación el 10 de febrero de 2005.

Association Between Serum Interleukin 10 Level and Development of Heart Failure in Acute Myocardial Infarction Patients Treated by Primary Angioplasty

Introduction and objectives. Interleukin 10 (IL-10) is an anti-inflammatory cytokine that inhibits the synthesis of proinflammatory cytokines. It has been shown that IL-10 is released into the circulation during post-ischemic myocardial reperfusion. The objective of this study was to determine whether the serum IL-10 concentration in patients with acute myocardial infarction who were undergoing primary angioplasty was related to the subsequent presence or absence of heart failure.

Patients and method. The study included 65 patients who underwent successful primary angioplasty. During their subsequent stay in the coronary unit, their maximum degree of heart failure was recorded. Patients were then divided into 2 groups: group A patients were in Killip class I and group B patients in Killip classes II-IV. The serum IL-10 concentration was measured during the 24 hours following admission to the coronary unit.

Results. The 2 groups were similar with regard to age, sex, and coronary risk factors. The IL-10 concentration was significantly higher in the group of patients with acute myocardial infarction without heart failure than in the group with heart failure (30.4 ± 10.8 vs 19.8 ± 7.9 pg/mL; $P < .001$).

Conclusions. In patients with acute myocardial infarction who had undergone successful primary angioplasty, the serum IL-10 concentration measured during the following 24 hours was significantly higher in those who did not develop heart failure. These findings suggest that this anti-inflammatory cytokine has a protective effect on the myocardium during ischemia or reperfusion, or both.

Key words: *Interleukin. Myocardial infarction. Inflammation. Coronary angioplasty. Heart failure.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.
 ARI: arteria relacionada con el infarto.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IC: insuficiencia cardíaca.
 IL: interleucina.

INTRODUCCIÓN

Hoy día se acepta de manera generalizada que la inflamación desempeña un papel fundamental en la génesis y progresión de las lesiones ateroscleróticas y que condiciona a corto y a largo plazo la aparición de manifestaciones clínicas¹.

La insuficiencia cardíaca (IC) aguda es la causa principal de morbimortalidad en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM)². Ésta pone en marcha una serie de mecanismos de compensación de naturaleza hormonal y peptídica que actúan en el riñón, el sistema vascular periférico y el propio miocardio³. Hay, además, una reacción inmunitaria, con liberación de citocinas, mediadores de la inflamación y factores de crecimiento, que se activa tanto en el ámbito sistémico como tisular miocárdico y vascular. Todo ello contribuye, en parte, a perpetuar la disfunción ventricular, motivo por el cual puede tener importantes implicaciones en el pronóstico^{4,5}.

La interleucina 10 (IL-10) es una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos, así como otras funciones inflamatorias de estas células. Su presencia ha sido demostrada en las placas ateroscleróticas humanas, y en estudios de experimentación animal se ha observado que los valores bajos de IL-10 favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas y morfológicamente más inestables⁶.

Por otra parte, se ha demostrado que la IL-10 se libera al torrente sanguíneo durante la reperfusión miocárdica postisquémica y en el *bypass* cardiopulmonar en humanos⁷⁻¹⁰. Nuestro grupo ha demostrado recientemente la presencia de una asociación entre la reperfusión postisquémica y las concentraciones plasmáticas de IL-10 en pacientes con IAM tratados con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria^{11,12}.

En este trabajo pretendemos estudiar las concentraciones séricas de IL-10 en pacientes con IAM tratados con ACTP primaria, después de la revascularización de la arteria relacionada con el infarto (ARI), con flujo TIMI (Trombolisis In Myocardial Infarction) 3, y su relación con la presencia o ausencia posterior de IC.

PACIENTES Y MÉTODO**Pacientes**

Entre mayo de 2002 y mayo de 2003 se trató en nuestro hospital a 89 pacientes con IAM con ACTP primaria. Todos los pacientes presentaban dolor torácico anginoso de > 30 min de duración y elevación del ST $\geq 0,1$ mV en 2 o más derivaciones contiguas. En 65 casos, que constituyen nuestro grupo de estudio, el procedimiento de ACTP se realizó con éxito, considerado como tal el restablecimiento de un flujo TIMI 3 en la ARI con una estenosis residual < 30%. Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio, el cual fue aprobado por el comité ético de nuestra institución.

Se excluyó a los pacientes con otras enfermedades concomitantes, como infecciones, enfermedades agudas o crónicas renales o hepáticas, cáncer o enfermedades autoinmunitaria. Asimismo, se excluyó a los pacientes con diagnóstico de shock cardiogénico en el momento del ingreso y a los que presentaban infarto de miocardio previo.

La angiografía coronaria y la ACTP se realizaron utilizando las técnicas habituales. El flujo en la ARI se definió usando los criterios del estudio TIMI¹³. Se practicó la ACTP cuando en la angiografía inicial la ARI presentaba una oclusión total o subtotal con flujo de grado TIMI < 3.

VARIABLES CLÍNICAS

En todos los pacientes se analizaron las siguientes variables: *a*) características demográficas: edad y sexo; *b*) factores de riesgo coronario: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y tabaquismo; *c*) marcadores de daño miocárdico: pico máximo de troponina I; *d*) características angiográficas: ARI, número de vasos con estenosis $\geq 70\%$, y *e*) clasificación de Killip¹⁴: los 2 cardiólogos habitualmente responsables de la unidad coronaria registraron el máximo grado de Killip durante su ingreso en ésta. Según esta clasificación, la población de estudio fue dividida en 2 grupos: grupo A: sin IC (Killip I), y grupo B: con IC (Killip II, III y IV).

ANÁLISIS DE LA INTERLEUCINA 10

La muestra sanguínea para la determinación de las concentraciones de IL-10 se obtuvo, en cada paciente, durante las primeras 24 h posteriores a su admisión en la unidad coronaria (mediana, 18 h; rango, 6-24 h). Las muestras de suero fueron obtenidas por centrifugación y congeladas en tubos Eppendorf antes de ser transportada al laboratorio para su análisis. Las concentraciones séricas de IL-10 se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático (EIA) sándwich cuantitativo de alta sensibilidad, siguiendo el protocolo de análisis

recomendado por la firma suministradora de los kits (DRG Instruments GMBH, Alemania). El límite de detección de este EIA para la determinación de IL-10 fue de 1 pg/ml. Los coeficientes de variación fueron del 3,2 y del 2,8% para el intraanálisis y el interanálisis, respectivamente.

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 (DE). Se comprobó la proximidad a la normalidad de las distribuciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar 2 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.

RESULTADOS

Hubo 37 pacientes del grupo A (Killip I) y 28 del B (15 II, 10 III y 3 Killip IV). Las características clínicas de ambos grupos de pacientes se recogen en la tabla 1. El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la obtención de un flujo TIMI 3 fue similar en ambos grupos ($5,7 \pm 1,8$ frente $5,9 \pm 2,1$ h; $p = 0,22$).

El tiempo desde el inicio del procedimiento de ACTP hasta la reapertura de la ARI fue similar en ambos grupos (29 ± 16 frente 27 ± 12 min; $p = 0,58$). En todos los pacientes se restableció un flujo de grado TIMI 3. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de *stents* implantados durante la ACTP (el 81% en el grupo A frente al 85% en el grupo B; $p = 0,61$). No hubo reinfaros ni accidentes cerebrovasculares en ninguno de los grupos.

En el grupo de pacientes con IAM no complicado con IC (grupo A), las concentraciones de IL-10 fueron

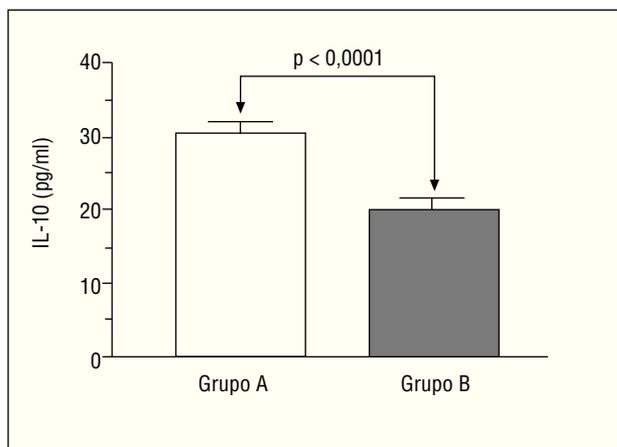


Fig. 1. Concentración sérica de interleucina 10 (IL-10) según el grupo (grupo A: sin insuficiencia cardíaca; grupo B: con insuficiencia cardíaca).

mayores con respecto al grupo de pacientes con IC (grupo B) ($30,4 \pm 10,8$ frente $19,8 \pm 7,9$ pg/ml; $p < 0,001$); (fig. 1).

DISCUSIÓN

La aparición de IC está relacionada con una mayor mortalidad en pacientes con IAM y es la variable más fuertemente asociada con la mortalidad a los 28 días¹⁵.

El principal hallazgo de este estudio sugiere que los pacientes con IAM tratados con ACTP primaria, que en su evolución desarrollan IC, presentan una disminución en las concentraciones séricas de IL-10 en las primeras 24 h del evento isquémico. Si bien es cierto que en nuestro estudio no disponemos de determinaciones seriadas de las concentraciones séricas de IL-10, la asociación que encontramos entre dichos valores al ingreso y el desarrollo de IC nos permite hipotetizar sobre el potencial valor predictivo de ésta. Otros autores han encontrado resultados similares en

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

	Grupo A sin IC (n = 37)	Grupo B con IC (n = 28)	p
Edad, años, media \pm DE	62 \pm 13	63 \pm 10	0,73
Varones, n (%)	28 (75)	19 (67)	0,20
Hipertensión arterial, n (%)	20 (54)	14 (50)	0,28
Dislipemia, n (%)	30 (81)	19 (67)	0,08
Diabetes mellitus, n (%)	26 (70)	21 (75)	0,52
Tabaquismo, n (%)	22 (59)	16 (57)	0,12
Troponina I, mg/dl, media \pm DE	89 \pm 15	92 \pm 18	0,46
Arteria relacionada con el infarto, n (%)			
Descendente anterior	21 (56)	15 (53)	0,30
Circunfleja	4 (10)	5 (17)	0,50
Coronaria derecha	12 (32)	8 (28)	0,11
Estenosis > 70% en > 2 vasos, n (%)	17 (45)	11 (39)	0,17

DE: desviación estándar; IC: insuficiencia cardíaca; n: número de pacientes.

cuanto a la validez pronóstica de la IL-10 en el momento del ingreso y el posterior desarrollo de IC^{16,17}.

En el estudio de Mallat et al¹⁸ se demostró la presencia de una fuerte asociación entre valores altos de expresión de IL-10 en las lesiones ateroscleróticas y una reducción de la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible, sugiriendo así que la IL-10 desempeña un importante papel limitador de la respuesta inflamatoria. Otros autores¹⁹ demostraron que los pacientes con angina inestable presentaban unos valores significativamente más bajos de IL-10 en sangre que los pacientes con angina crónica estable, sugiriendo que los valores bajos de IL-10 están asociados con una mayor inestabilidad clínica. Esto apoya la hipótesis del papel protector de la IL-10 en la aterogénesis debido a que contribuye a mantener la estabilidad de la placa y evita acontecimientos agudos.

Se ha demostrado que la liberación de citocinas por el corazón después del IAM aumenta de manera considerable tras la ACTP primaria²⁰. En los pacientes post-IAM, la activación de las citocinas proinflamatorias origina concentraciones elevadas de óxido nítrico sintetasa inducible, óxido nítrico y peroxinitrito, todos ellos con efectos nocivos múltiples²¹. Yang et al²² observaron en un modelo experimental animal de isquemia-reperusión que los ratones con deficiencia de IL-10 presentaban una respuesta inflamatoria exagerada en los tejidos reperfundidos en comparación con los ratones salvajes. Esta respuesta inflamatoria exagerada se manifestaba como un incremento de la infiltración de neutrófilos en los tejidos reperfundidos y un aumento de la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), moléculas de adhesión ICAM-1 y productos de degradación de óxido nítrico, lo que conducía finalmente a un incremento en el tamaño de la necrosis miocárdica y a un aumento de la mortalidad en los ratones inmunodeprimidos. Estos hallazgos proporcionan evidencias de que la producción endógena de IL-10 ejerce un papel como factor protector en la isquemia miocárdica y en el daño por reperusión al inhibir la producción de TNF- α , la óxido nítrico sintetasa inducible, la expresión de moléculas de adhesión y el reclutamiento de neutrófilos.

El IAM conlleva una respuesta inflamatoria mayor que la angina inestable y ésta se asocia con un mecanismo inflamatorio no relacionado con la presencia de necrosis y con la extensión de las lesiones coronarias²³. En el presente estudio, los pacientes que en su evolución desarrollaron IC presentaron valores bajos de IL-10, lo que probablemente pudo favorecer la amplificación de la respuesta inflamatoria local, secundaria al daño miocárdico por isquemia y/o reperusión.

De manera adicional, en nuestro estudio, la distribución de los factores de riesgo proaterogénicos y

proinflamatorios fue similar en los 2 grupos. Este hecho hace improbable que supuestas diferencias en la prevalencia de estos factores de riesgo influyan en la expresión diferencial de IL-10 entre ambos grupos.

Estos interesantes hallazgos permiten plantear la posibilidad de investigar el papel potencial de la IL-10 como agente terapéutico en este contexto clínico.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio se ha realizado con una muestra relativamente reducida y seleccionada de pacientes con IAM que han sido tratados con éxito con ACTP primaria y, por tanto, los resultados deben ser aplicados a este tipo de pacientes, sin que puedan ser generalizados a otras situaciones de reperusión del IAM o cuando la reperusión no se realice con éxito. Además, la activación periférica de citocinas probablemente no refleje de forma adecuada su activación tisular, ya que es en este ámbito donde tiene lugar la activación de mediadores que favorecen el remodelado ventricular y, en definitiva, la evolución de la enfermedad.

La determinación de una sola muestra de IL-10 en este estudio podrían restar cierto valor al trabajo. No obstante, para establecer el valor predictivo de una variable deben considerarse fundamentalmente aquellas recogidas en la valoración inicial del paciente²⁴. Por otro lado, es cierto que el momento de las determinaciones de las concentraciones de IL-10 no fue totalmente homogéneo con respecto al inicio de los síntomas, por lo que sus valores deben interpretarse con precaución. Asimismo, el comportamiento de la IL-10 en el período post-IAM podría estar influido por ciertos tratamientos. Estos aspectos no han sido evaluados en este estudio y, aunque es probable que la conclusión no cambie, los pacientes con IL-10 baja tienen mayor probabilidad de presentar una respuesta inflamatoria más exagerada y, por ende, mayor inestabilidad clínica.

CONCLUSIÓN

En los pacientes con IAM que reciben una ACTP con éxito, la concentración sérica de IL-10, determinada en las primeras 24 h del evento, está más elevada cuando no se desarrolla IC. Estos hallazgos sugieren que esta citocina antiinflamatoria ejerce un efecto protector sobre el miocardio durante la isquemia y/o la reperusión.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al personal de enfermería de nuestra unidad coronaria, sin cuya colaboración y entusiasmo no se hubiera realizado este estudio. Los

autores agradecen a Inés Abreu Afonso su ayuda en la preparación y traducción del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:990-1003.
2. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999;340:1162-8.
3. Katz AM. Heart failure. The hemodynamic defense reaction. Pathophysiology, molecular biology and clinical management. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilking, 2000; p. 109-52.
4. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol.* 1997;80:L15-25.
5. Roig Minguell E. Utilidad clínica de los marcadores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:347-56.
6. Pérez Fernández R, Kaski JC. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:738-50.
7. Shibata M, Endo S, Inada K, Kuriki S, Harada M, Takino T, et al. Elevated plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10 in patients with acute myocardial infarction. *J Interferon Cytokine Res.* 1997;17:145-50.
8. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:545-53.
9. Sugita T, Watarida S, Katsuyama K, Nakajima Y, Yamamoto R, Mori A. Interleukin-10 concentration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:1127-8.
10. Wan S, Marchant A, Desmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachieri JL, et al. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:469-77.
11. Domínguez A, Abreu P, Vargas M, De la Rosa A, Ferrer J, García MJ. Interleukin-10 and lipid peroxidation after primary angioplasty [abstract]. *J Coron Art Dis.* 2003;5:13.
12. Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, De la Rosa A, Vargas M, Ferrer J, García M. Role of endogenous interleukin-10 production and lipid peroxidation in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2005;99:77-81.
13. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I Findings. *N Engl J Med.* 1985;312:932-6.
14. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20:457-64.
15. Rohlfis I, Elosua R, Masia R, Sala J, Marrugat J, en representación de los investigadores del REGICOR. Tendencias en la proporción de pacientes menores de 75 años con infarto agudo de miocardio que presentan Killip III-IV. Variables asociadas con su aparición y con el pronóstico: 1978-1997. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1117-23.
16. Nishii M, Inomata T, Takehana H, Takeuchi I, Nakano H, Koitabashi T, et al. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1292-7.
17. Knowlton KU, Yajima T. Interleukin-10: biomarker of pathologic cytokine in fulminant myocarditis? *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:1298-300.
18. Mallat Z, Heymes C, Ohan J, Faggin E, Leseche G, Tedgui A. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:611-6.
19. Smith D, Irving S, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation.* 2001;104:746-9.
20. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzapfel H, Jochum M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995;92:748-55.
21. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003;107:2998-3002.
22. Yang Z, Zingarelli B, Szabo C. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Circulation.* 2000;101:1019-26.
23. Liuzzo G, Biasucci LM, Callimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331:417-24.
24. Sanjuán-Máñez R, Blasco-Cortés M, Muñoz-Gil J, Gimeno-Caradona C, Savall Calvo F, Ferreres Franco J, et al. Respuesta inflamatoria en el infarto agudo de miocardio. Valores predictivos. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:561-6.