

Factor de necrosis tumoral alfa en la insuficiencia cardíaca: más preguntas que respuestas

Marietta Charakida y Julian P.J. Halcox

Vascular Physiology Unit. Department of Cardiology. Institute of Child Health. University College London. London. United Kingdom.

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que representa una carga económica y social cada vez mayor, especialmente en los países desarrollados, a causa del envejecimiento de su población¹. No hay ningún mecanismo fisiopatológico único que pueda explicar todas las manifestaciones clínicas de la IC, que representa la vía final común de muchas cardiopatías; las más frecuentes, la cardiopatía isquémica, la hipertensión, la miocardiopatía dilatada idiopática (MCDI) y la valvulopatía avanzada. Los nuevos conocimientos relativos a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la IC señalan que en la progresión de esta enfermedad están implicados diversos procesos inflamatorios y alteraciones del endotelio vascular.

La IC se caracteriza por una activación inmunitaria. Con independencia de la etiología de la IC, en los pacientes que presentan esta enfermedad están elevados los marcadores específicos e inespecíficos de la inflamación, lo que se ha asociado a la gravedad y a la progresión de la enfermedad^{2,3}. En concreto, las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) parecen proporcionar información pronóstica en los pacientes con IC (revisado por Baumgarten et al⁴). Levine et al⁵ fueron los primeros en demostrar en 1990 que las concentraciones de TNF- α estaban aumentadas significativamente en los pacientes con IC, en comparación con los controles; además, señalaron que las concentraciones aumentadas de TNF- α se asociaban a

una mayor gravedad de la enfermedad. En otros estudios se ha confirmado de manera constante la elevación de los índices de estas citocinas en los pacientes con IC⁴, de manera que las concentraciones relevantes desde el punto de vista fisiopatológico parecen guardar relación con diversos aspectos de la enfermedad⁴. Así, en estudios experimentales la administración de TNF- α ha inducido disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía, ha estimulado la remodelación ventricular izquierda y ha potenciado la apoptosis y la caquexia⁴. También se han caracterizado los receptores de TNF- α (TNFR-1 y TNFR-2) y se han podido detectar sus formas solubles en la circulación. Además, estos receptores solubles parecen ser reguladores importantes de la actividad del TNF- α en los pacientes con IC, de manera que la elevación en sus concentraciones circulantes se asocia a una evolución adversa⁶.

Muchos investigadores han demostrado también la existencia de una disfunción endotelial en los pacientes con IC. No obstante, todavía no se ha determinado si la función endotelial alterada es un evento primario o bien aparece como consecuencia del síndrome⁷. El conjunto característico de alteraciones bioquímicas que acompañan a la IC (incremento en la actividad de la enzima de conversión de la angiotensina, aumento de la sobrecarga oxidativa e incremento de las concentraciones de endotelina-1) da lugar a una reducción en la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) procedente del endotelio, con aumento del tono vasoconstrictor. Además, el aumento en las concentraciones circulantes de citocinas proinflamatorias que se observa en los pacientes con IC, especialmente en lo que se refiere al TNF- α , también puede reducir la síntesis de NO al disminuir la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial, que representa la enzima clave implicada en la producción de NO⁸. La activación de la vía NF- κ B en las células endoteliales disfuncionales puede iniciar o incrementar la producción de moléculas de adhesión y de citocinas, estimulando de esta manera todo el proceso⁹.

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 477-83

Correspondencia: Dr J.P.J. Halcox.
Al Maktoum British Heart Foundation Senior Lecturer in Cardiology.
Vascular Physiology Unit. Department of Cardiology.
Institute of Child Health. University College London.
30 Guilford Street. London WC1N 1EH. United Kingdom.
Correo electrónico: j.halcox@ich.ucl.ac.uk

Full English text available at: www.revespcardiol.org

La activación endotelial y la disregulación de la vasodilatación dependiente del endotelio pueden dar lugar a efectos periféricos y centrales. La reducción de la distensibilidad arterial (incremento de la rigidez parietal) puede causar un aumento de la presión sistólica aórtica y una reducción de la presión diastólica. Estas modificaciones conllevan un incremento de la poscarga ventricular izquierda y de la presión telesistólica, con aumento del trabajo miocárdico; además, disminuyen la presión de perfusión coronaria con una posible exacerbación de la isquemia miocárdica, lo que —en conjunto— puede facilitar la progresión de la IC. Por otra parte, la obtención de pruebas que demuestran la existencia de una relación estrecha entre la gravedad de la IC y la disfunción endotelial, así como de que los regímenes terapéuticos prescritos a los pacientes con IC ejercen su efecto beneficioso, al menos en parte, a través del endotelio vascular, indica que en la IC pueden ser útiles las intervenciones terapéuticas dirigidas hacia los factores que muestran interacción con el endotelio vascular^{10,11}.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Sitges et al¹² publican sus observaciones sobre el efecto de la activación neurohormonal y de la gravedad de la IC sobre la reactividad vascular periférica dependiente del endotelio en pacientes con MCDI y en controles sanos con características similares. Los autores demuestran la existencia de disfunción endotelial y de concentraciones aumentadas de citocinas proinflamatorias, en concreto de TNF- α en los pacientes con MCDI. Estos trastornos dependen, al menos en parte, de la gravedad de la enfermedad. Mientras que otros grupos han demostrado previamente la alteración de la función endotelial y la estimulación de los procesos inflamatorios en los pacientes con IC, este estudio es el primero en el que se demuestra la asociación entre la disfunción endotelial y las concentraciones de TNF- α en una cohorte «pura» de pacientes con IC secundaria a MCDI^{13,14}. Esta observación tiene un valor especial debido a que confirma la relación entre la disfunción endotelial y el TNF- α en la IC, con independencia de la inflamación y de la disfunción endotelial que acompañan al proceso aterosclerótico y que pueden sesgar potencialmente los resultados obtenidos en los estudios previos realizados sobre pacientes con coronariopatía^{13,14}.

A pesar de esta interesante información, todavía es difícil determinar si el TNF- α está implicado de manera causal en la IC, una posibilidad que se complica todavía más debido a los resultados obtenidos en otros estudios en los que se han evaluado los efectos del antagonismo TNF- α . Aunque en ensayos clínicos de carácter preliminar se ha demostrado que el bloqueo del receptor TNF- α mejora el rendimiento cardíaco y la dilatación dependiente del endotelio en los pacientes con IC^{15,16}, el valor de estas observaciones ha sido puesto en cuestión por los resultados obte-

nidos en 2 ensayos clínicos de gran envergadura efectuados con diseño de asignación aleatoria. En estos 2 ensayos clínicos, RECOVER (Research into Etanercept Cytokine antagonism in VEEntricular dysfunction) y RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy to Study ANtagonism of Cytokine) se estudió el valor de etanercept (un TNF 2 soluble obtenido mediante hibridación recombinante) en la IC congestiva; ambos estudios tuvieron que ser interrumpidos de manera prematura debido a la imposibilidad de conseguir un efecto clínico adicional con este medicamento^{17,18}. Por otra parte, el antagonismo del TNF- α mediante la administración de infliximab (un anticuerpo monoclonal obtenido mediante hibridación y dirigido contra el TNF- α) no sólo no ha mejorado el estado clínico de los pacientes con IC de grado moderado o severo, sino que ha dado lugar a efectos adversos cuando se ha utilizado a dosis elevadas¹⁹.

¿Qué nos dicen estas controversias respecto a la función que desempeña el TNF- α en la IC? Todavía es posible que los «fracasos» de estos ensayos clínicos reflejen simplemente una selección inadecuada de la población estudiada, una elección terapéutica errónea (p. ej., el fármaco utilizado o la dosis y frecuencia de administración aplicadas) o ambas posibilidades. De manera alternativa, la actuación sobre el TNF- α sólo podría ser eficaz para el restablecimiento de ciertos aspectos de la fisiopatología de la IC que son insuficientes para compensar otros mediadores más importantes de la progresión de la enfermedad. Finalmente, también podría ocurrir que aunque las concentraciones de TNF- α tengan valor como marcadores pronósticos independientes en la IC, esta molécula podría no ser un mediador causal importante del inicio y la progresión de la IC clínica.

Por tanto, la significación clínica de la relación existente entre la disfunción endotelial y el proceso inflamatorio en pacientes con IC debe ser estudiada con mayor detalle. Un conocimiento más detallado del papel que desempeña la inflamación (incluyendo el TNF- α) en las diferentes manifestaciones clínicas de la IC permitiría incrementar las posibilidades terapéuticas, aunque ciertamente todavía es demasiado pronto para considerar el tratamiento de los pacientes con IC mediante antagonistas anti-TNF- α específicos (que son fármacos caros) en ausencia de datos que demuestren un efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad. En cualquier caso, estudios detallados de carácter fisiopatológico, dirigidos a evaluar el efecto de la administración a largo plazo de antagonistas de TNF- α en pacientes con IC utilizando la función endotelial como criterio principal de valoración, podrían ser de gran utilidad para determinar los regímenes terapéuticos más apropiados y para seleccionar los grupos de pacientes en los que podría estar indicado este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007-18.
2. Anker SD, Von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004;90:464-70.
3. Alonso-Martínez JL, Llorente-Díez B, Echegaray-Agata M, Olaz-Preciado F, Urbieto-Echezarreta M, González-Arencia C. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:331-6.
4. Baumgarten G, Kneuferrmann P, Mann DL. Cytokines as emerging targets in the treatment of heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2000;10:216-23.
5. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236-41.
6. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:3060-7.
7. Fang ZY, Marwick TH. Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent? *Am Heart J*. 2002;143:383-90.
8. Agnoletti L, Curello S, Bachetti T, Malacarne F, Gaia G, Comini L, et al. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1999;100:1983-91.
9. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J*. 1995;9:899-909.
10. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation*. 1998;98:2652-5.
11. Elkayam U, Khan S, Mehboob A, Ahsan N. Impaired endothelium-mediated vasodilation in heart failure: clinical evidence and the potential for therapy. *J Card Fail*. 2002;8:15-20.
12. Sitges M, Roig E, Morales M, Azqueta M, Pérez Villa F, Paré C, et al. La disfunción endotelial periférica en la miocardiopatía dilatada idiopática se asocia con mayor disfunción ventricular y concentraciones plasmáticas elevadas de factor de necrosis tumoral. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:477-83.
13. Vanderheyden M, Kersschot E, Paulus WJ. Pro-inflammatory cytokines and endothelium-dependent vasodilation in the forearm. Serial assessment in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:747-52.
14. Tentolouris C, Tousoulis D, Antoniadis C, Bosinakou E, Kotso-poulou M, Trikas A, et al. Endothelial function and proinflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2004;94:301-5.
15. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, Michael LH, Didenko VV, Hornsby PJ, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation*. 1998;97:1382-91.
16. Fichtlscherer S, Rossig L, Breuer S, Vasa M, Dimmeler S, Zeiher AM. Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2001;104:3023-5.
17. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol*. 2002;86:123-30.
18. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109:1594-602.
19. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107:3133-40.