

La disfunción endotelial periférica en la miocardiopatía dilatada idiopática se asocia con mayor disfunción ventricular y concentraciones plasmáticas elevadas de factor de necrosis tumoral

Marta Sitges, Eulàlia Roig, Manel Morales, Manel Azqueta, Félix Pérez Villa, Carles Paré, Josefina Orús, Magda Heras y Ginés Sanz

Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic. IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer). Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción y objetivos. La miocardiopatía dilatada idiopática (MCDI) se asocia con disfunción endotelial, aunque se desconoce el mecanismo que la produce. Nuestro objetivo fue estudiar si la vasodilatación dependiente del endotelio (VED) analizada en la arteria humeral se correlaciona con la severidad de la insuficiencia cardíaca o el grado de activación neurohormonal.

Pacientes y método. Se estudió a 23 pacientes con MCDI y a 10 sujetos sanos de edad y sexo similares. La VED y la vasodilatación secundaria a nitroglicerina (VD-NTG) se analizaron mediante eco-Doppler de la arteria humeral. También se determinaron las concentraciones de neurohormonas y citocinas en los pacientes con MCDI.

Resultados. En los pacientes con MCDI se observó una reducción de la VED en comparación con el grupo control ($-0,06 \pm 2,8$ frente a $4,4 \pm 4,6\%$, respectivamente, $p < 0,01$), mientras que la VD-NTG fue similar en ambos grupos ($15,0 \pm 6,4$ frente a $14,0 \pm 7,4\%$, respectivamente; $p = \text{NS}$). La VED fue significativamente menor en los pacientes con peor función ventricular y mayor dilatación ventricular, y también en los que presentaban concentraciones de factor de necrosis tumoral (TNF- α) más elevadas. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la VD-NTG entre los diferentes subgrupos. Se observó una correlación inversa significativa entre los valores plasmáticos de TNF- α y la VED ($r = -0,75$; $p < 0,01$).

Conclusiones. En comparación con el grupo control, los pacientes con MCDI tienen una reducción de la VED y conservan la VD-NTG. La disfunción ventricular severa, el mayor grado de dilatación ventricular y las concentraciones plasmáticas elevadas de TNF- α se asocian con una peor VED, pero la mayor correlación se observó en-

tre los valores de TNF- α y la VED. Estos datos sugieren que el TNF- α puede estar implicado en la aparición de disfunción endotelial en la MCDI.

Palabras clave: Miocardiopatía dilatada. Disfunción endotelial. Factor de necrosis tumoral.

Impaired Endothelium-Dependent Forearm Vasodilation in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Is Related to Severe Left Ventricular Dysfunction and Elevated Serum Tumor Necrosis Factor Levels

Introduction and objectives. Endothelial dysfunction has been found in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC), but its mechanism remains unknown. Our aim was to investigate whether forearm endothelium-dependent vasoreactivity correlates with cardiac disease severity or neurohormonal activation.

Patients and method. We studied 23 patients with IDC and 10 healthy sex- and age-matched controls using brachial artery ultrasound to assess flow-mediated dilation (FMD) and nitroglycerin-induced vasodilation (NIV). In the IDC group, we determined plasma neurohormone and cytokine levels at the same time.

Results. FMD was significantly less in the IDC group compared with the control group [-0.06 (2.8)% vs 4.4 (4.6)%, respectively; $P < .01$], whereas NIV was similar in both groups [15.0 (6.4)% vs 14.0 (7.4)%, respectively; $P = \text{NS}$]. FMD was significantly less in patients with poorer left ventricular (LV) function and more severe LV dilatation, and in those with a higher tumor necrosis factor- α (TNF- α) level. NIV was similar in all patient subgroups. There was a significant inverse correlation between the TNF- α plasma level and FMD ($r = -0.75$; $P < .01$). No correlation was found between the plasma levels of other neurohormones and FMD.

Conclusions. FMD, but not NIV, was impaired in patients with IDC compared with control subjects. In patients, there were significant associations between FMD impairment and the severity of LV dilatation, the severity of LV systolic dysfunction, and the plasma TNF- α level.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 470-2

Correspondencia: Dra. E. Roig.
Instituto de Enfermedades Cardiovasculares. Hospital Clínic.
Villarroel, 136. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: eroig@clinic.ub.es

Recibido el 26 de enero de 2004.
Aceptado para su publicación el 12 de enero de 2005.

ABREVIATURAS

MCDI: miocardiopatía dilatada idiopática.
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
IL-6: interleucina 6.
IL-2R: receptor de la interleucina 2.
TNF: factor de necrosis tumoral.
VD-NTG: vasodilatación secundaria a nitroglicerina.
VED: vasodilatación dependiente del endotelio.
VI: ventrículo izquierdo.

The strongest correlation was observed between TNF- α plasma level and FMD. These data suggest that TNF- α may be implicated in endothelial dysfunction in patients with IDC.

Key words: *Dilated cardiomyopathy. Endothelial dysfunction. Tumor necrosis factor.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

En pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática (MCDI) e insuficiencia cardíaca se ha descrito disfunción endotelial en la circulación coronaria y periférica¹. Es todavía un tema controvertido si esta observación es un fenómeno primario en la patogenia de la MCDI o una consecuencia del síndrome de insuficiencia cardíaca y, de hecho, los mecanismos exactos que intervienen en el desarrollo de disfunción endotelial aún no están bien establecidos^{2,3}. Sin embargo, la disfunción endotelial es, al menos en parte, la causa de la reducción de la capacidad funcional de estos pacientes y, por tanto, su reversión podría conllevar una mejoría de los síntomas y de la capacidad de esfuerzo⁴. En la patogenia de la disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca se han invocado como posibles causas la reducción de las fuerzas de cizallamiento por el bajo gasto cardíaco, el desequilibrio neurohormonal y las citocinas inflamatorias². Nuestro objetivo fue analizar el papel de cada uno de estos factores en el desarrollo de disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a MCDI.

PACIENTES Y MÉTODO

Población del estudio

Se incluyó a 23 pacientes con MCDI e insuficiencia cardíaca y a 10 voluntarios sanos de la misma edad y

sexo. La MCDI se diagnosticó por la presencia de dilatación (diámetro telediastólico > 60 mm) y disfunción sistólica (fracción de eyección < 40%) del ventrículo izquierdo (VI) en el ecocardiograma en ausencia de enfermedad arterial coronaria (angiografía coronaria normal), hipertensión arterial o enfermedad valvular. Los pacientes habían presentado insuficiencia cardíaca durante los 21 ± 22 meses (rango, 1-84 meses) previos a su inclusión en el estudio; en los 8 pacientes (34%) que presentaron síntomas de insuficiencia cardíaca de menos de 6 meses de evolución, las serologías virales no fueron diagnósticas de miocarditis aguda. Los criterios de exclusión fueron el antecedente de infarto de miocardio, la diabetes mellitus, la presencia de una neoplasia o de infecciones concomitantes en el momento del estudio, la insuficiencia renal o las enfermedades autoinmunitarias. También se excluyó a los pacientes con hábito enólico > 60 g/día actual o pasado. Se realizó un ecocardiograma bidimensional en todos los pacientes con MCDI mediante un ecógrafo disponible en el mercado (Sonos 5500®, Agilent Technologies, Philips, Alemania) para medir los diámetros y la fracción de eyección (método de Simpson biplanar) del VI, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁵. Los voluntarios sanos fueron seleccionados entre el personal del hospital y sus familiares con una historia médica estrictamente normal y sin factores de riesgo detectables en la anamnesis clínica.

Estudio de función endotelial

La función endotelial se estudió en todos los pacientes con MCDI y en los controles sanos; para ello se utilizó una ecografía vascular de alta resolución en la arteria humeral, tal y como se ha descrito en detalle con anterioridad⁶. Brevemente, se obtuvo un plano longitudinal de la arteria humeral derecha con una sonda vascular conectada a un ecógrafo. Para mantener una imagen estable durante todo el estudio, la sonda vascular se fijó con un brazo mecánico y el volumen de muestra del Doppler pulsado se colocó en el centro de la luz arterial como punto de referencia. Después de obtener una imagen nítida, se grabó un registro basal. La vasodilatación dependiente del endotelio (VED) se evaluó mediante el análisis de los cambios en el diámetro de la arteria humeral en respuesta a la hiperemia reactiva. Ésta se consiguió tras la liberación brusca de un manguito neumático colocado alrededor del antebrazo, que se infló hasta 300 mmHg durante 4,5 min. Se grabaron tanto la señal de Doppler pulsado del flujo arterial humeral como las imágenes bidimensionales en los 55-65 s posteriores a la liberación del manguito. Después de 10-15 min de reposo para que el diámetro arterial volviera a su estado basal, se obtuvo un segundo registro basal. Para evaluar la vasodilatación independiente del endotelio se adminis-

traron 400 µg de nitroglicerina sublingual y se obtuvo un cuarto registro 3 min después. Todos los fármacos vasodilatadores fueron suspendidos antes del estudio vascular durante un período equivalente por lo menos a 3 veces su tiempo de vida media. Las imágenes fueron analizadas por 2 observadores independientes que desconocían los resultados de los análisis sanguíneos. El diámetro arterial se midió a partir de las imágenes de ecografía bidimensional en el momento del pico de la onda R del electrocardiograma, colocando los cursores desde la interfase de la pared anterior hasta la interfase de la pared posterior arterial. La dilatación mediada por la hiperemia se usó como índice de la VED y se calculó como el cambio porcentual del diámetro de la arteria humeral tras la hiperemia reactiva en comparación con el diámetro arterial basal. La hiperemia reactiva se calculó como la relación entre el máximo flujo tras la liberación del manguito y el flujo arterial basal. La vasodilatación inducida por la nitroglicerina sublingual (VD-NTG) se utilizó como índice de vasodilatación independiente del endotelio y se calculó como el cambio porcentual en el diámetro arterial humeral tras la administración de nitroglicerina en comparación con el segundo registro basal. Mediante esta metodología y un análisis de la varianza anidado, la varianza interobservador e intraobservador para la medición del diámetro de la arteria humeral fue 0,00012 (el 0,02% de la variabilidad total) y 0,00075 (el 0,13% de la variabilidad total), respectivamente.

Determinaciones de citocinas y neurohormonas

Las concentraciones plasmáticas de citocinas y la actividad de la renina, la angiotensina II, la aldosterona y la noradrenalina se determinaron en todos los pacientes con MCDI en ayunas y tras 1 h de reposo en decúbito supino. Las concentraciones de interleucina 6 (IL-6), del receptor de la interleucina 2 (IL-2R) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) se midieron mediante kits comerciales de inmunoensayo (Medgenix, Fleurus, Bélgica) siguiendo las especificaciones del fabricante. Se describe el promedio de 2 medidas. En nuestro laboratorio, los valores de referencia de los valores plasmáticos normales de IL-6, TNF-α e IL-2R se obtuvieron en otra población de 75 sujetos sanos. Los valores normales de IL-6, TNF-α e IL-2R (IL-6 < 5 pg/ml, TNF-α < 20 pg/ml, IL-2R < 80 pmol/ml) corresponden al percentil 98 de este grupo control sano. El coeficiente de variabilidad en nuestro laboratorio fue del 7,83% para el TNF-α (valor medio, 47 ± 3; n = 16), del 5,35% para la IL-6 (valor medio, 73 ± 4; n = 15) y del 4,31% para el IL-2R (valor medio, 88 ± 4; n = 10). La noradrenalina se determinó en muestras de sangre con cromatografía líquida de alta resolución con detección electromecánica (valor normal, 253 ± 114 pg/ml). La actividad de la renina plas-

mática, la angiotensina II y la aldosterona se midieron por radioinmunoanálisis (valores normales, 1,4 ± 0,9 ng/ml/h, < 15 pg/ml y < 30 ng/ml, respectivamente). Todas las determinaciones se realizaron de forma ambulatoria con los pacientes en situación estable y tras haber otorgado su consentimiento.

Análisis estadístico

Las variables discretas se presentan como porcentajes y se analizaron con el test de la χ^2 . Las variables continuas se describen como valores medios ± desviación estándar (DE) y se compararon mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes. La correlación entre la VED y las concentraciones plasmáticas de citocinas y neurohormonas, así como las dimensiones ventriculares, se analizaron y expresaron con el coeficiente de correlación r de Pearson. Para evaluar qué variables eran predictoras de VED se utilizó un análisis de regresión lineal (método hacia atrás, p = 0,05 para la entrada y p = 0,10 para la salida). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p < 0,05.

RESULTADOS

Características de la población

Estudiamos a un total de 23 pacientes con MCDI (edad media, 57,2 ± 11,3 años) de los que 8 (35%) eran mujeres, y a 10 controles voluntarios sanos (edad media, 49,2 ± 13,6 años), de los que 5 (50%) eran mujeres (p = NS frente a pacientes con MCDI para la edad y el sexo). Un total de 14 (61%) pacientes con MCDI estaba en clase funcional II de la New York Heart Association (NYHA) y 9 (39%) en clase III. Los resultados del ecocardiograma y de las determinaciones plasmáticas se muestran en la tabla 1. Todos los pacientes estaban clínicamente estables y eran tratados de forma ambulatoria. El tratamiento médico in-

TABLA 1. Características ecocardiográficas, inflamatorias y neurohormonales de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática

| | |
|--------------------------------------|---------------|
| Diámetro telediastólico VI, mm | 70,5 ± 7,0 |
| Diámetro telesistólico VI, mm | 58,7 ± 7,6 |
| Fracción eyección VI, % | 24,8 ± 6,6 |
| Norepinefrina (pg/ml) | 325,4 ± 217,4 |
| Angiotensina II, pg/ml | 35,04 ± 31,9 |
| Actividad renina plasmática, ng/ml/h | 3,3 ± 3,8 |
| Aldosterona, ng/ml | 19,3 ± 13,5 |
| TNF-α, pg/ml | 32,2 ± 20,3 |
| Interleucina 6, pg/ml | 36,8 ± 84,2 |
| Receptor interleucina 2, pmol/ml | 73,0 ± 39,3 |

TNF: factor de necrosis tumoral; VI: ventrículo izquierdo.

TABLA 2. Función endotelial humeral en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática y en voluntarios sanos

| | MCDI (n = 23) | Voluntarios sanos (n = 10) | p |
|--|---------------|----------------------------|--------|
| Diámetro de la arteria humeral basal, mm | 4,10 ± 0,79 | 4,59 ± 0,60 | NS |
| Hiperemia reactiva, % | 414 ± 163 | 326 ± 152 | NS |
| Vasodilatación por hiperemia-VED, % | -0,06 ± 2,8 | 4,4 ± 4,6 | < 0,01 |
| VD-NTG, % | 15,0 ± 6,4 | 14,0 ± 7,4 | NS |

MCDI: miocardiopatía dilatada idiopática; NS: no significativo; VD-NTG: vasodilatación secundaria a nitroglicerina; VED: vasodilatación dependiente del endotelio.

cluía inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) en todos los pacientes (20 pacientes [85%] con enalapril y 3 [15%] con captopril) y bloqueadores beta (carvedilol) en 8 (35%). Ninguno de los pacientes estudiados estaba tomando hipolipemiantes en el momento del estudio o había fumado en los últimos 5 años.

Función endotelial en la miocardiopatía dilatada idiopática

En la tabla 2 se muestran los resultados de los estudios de función endotelial en los grupos MCDI y control. La VED estaba significativamente alterada en el grupo de pacientes con MCDI en comparación con el grupo control, mientras que la VD-NTG no fue diferente en los 2 grupos. No hubo diferencias entre am-

bos grupos en el diámetro basal de la arteria humeral o en la hiperemia reactiva.

Función endotelial y severidad de la miocardiopatía dilatada idiopática

No observamos ninguna correlación entre el tiempo de evolución de la disfunción VI o de los síntomas y la VED o entre la clase funcional y la VED. En el grupo con MCDI, los pacientes con mayores diámetros telediastólicos del VI (≥ 70 mm; n = 13), peor fracción de eyección del VI (n = 14) y concentraciones plasmáticas elevadas de TNF- α (> 20 pg/ml; n = 16) tenían una VED significativamente más alterada o reducida (fig. 1A). No se observaron diferencias significativas en la VD-NTG en estos subgrupos (fig. 1B). Los pacientes con valores normales y elevados de TNF- α tenían diámetros arteriales humerales similares ($4,64 \pm 0,54$ frente a $4,49 \pm 0,77$ mm, respectivamente; p = NS). Además, las concentraciones plasmáticas de TNF- α se correlacionaron de manera significativa e inversa con la VED (r = -0,75; p < 0,001) (fig. 2). También se encontró una correlación significativa, aunque más débil, entre el diámetro telediastólico del VI y la VED (r = 0,43; p = 0,04) y entre la fracción de eyección VI y la VED (r = 0,50; p = 0,01). Por otro lado, no se encontró correlación entre la VED y las concentraciones plasmáticas de IL-6 e IL-2R o la activación neurohormonal (tabla 3).

El análisis de regresión lineal mostró que tanto el diámetro telediastólico del VI como las concentraciones plasmáticas de TNF- α , pero no la fracción de eyección del VI, fueron predictores independientes del

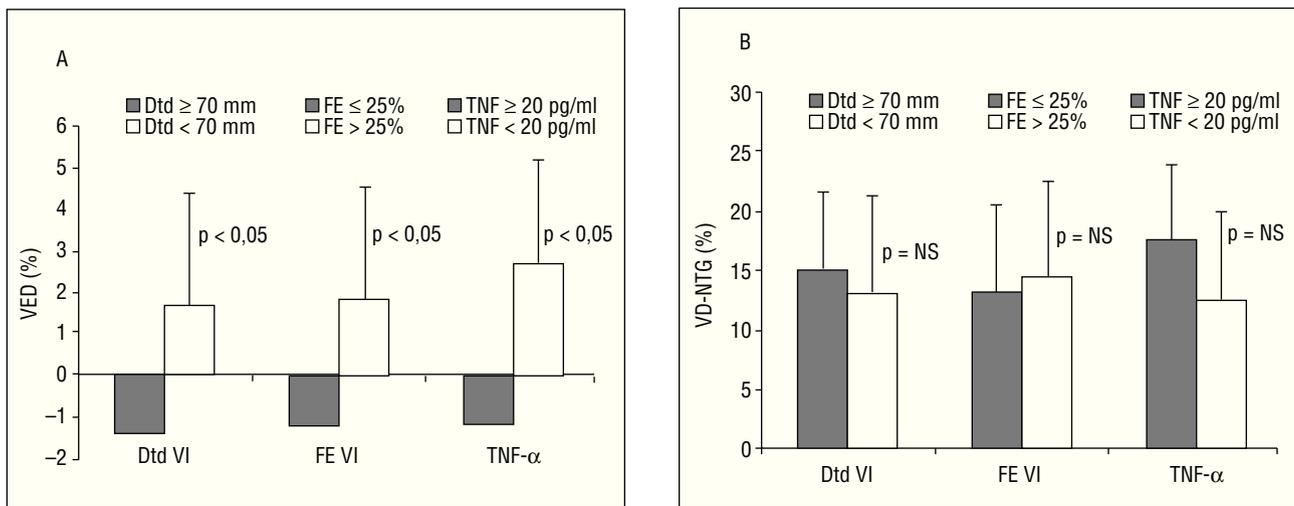


Fig. 1. Vasodilatación dependiente del endotelio (A) y vasodilatación mediada por nitroglicerina (B) en subgrupos de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática: en pacientes con diámetros telediastólicos del VI ≥ 70 mm (columna gris) y < 70 mm (columna blanca), en pacientes con fracción de eyección VI $\leq 25\%$ (columna gris) y $> 25\%$ (columna blanca) y en pacientes con valores plasmáticos de TNF- $\alpha \geq 20$ pg/ml (columna gris) y < 20 pg/ml (columna blanca).

Dtd: diámetro telediastólico; FE: fracción de eyección; TNF: factor de necrosis tumoral; VD-NTG: vasodilatación mediada por nitroglicerina; VED: vasodilatación dependiente del endotelio; VI: ventrículo izquierdo; NS: no significativo.

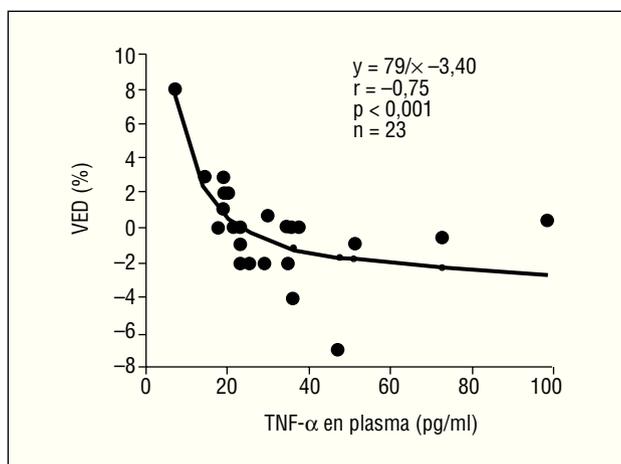


Fig. 2. Relación entre las concentraciones plasmáticas de factor de necrosis tumoral alfa y la VED en la arteria humeral en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática. TNF: factor de necrosis tumoral; VED: vasodilatación dependiente del endotelio.

grado de VED ($\beta = -0,19$, $p = 0,027$ y $\beta = -0,06$, $p = 0,013$ y $p > 0,05$, respectivamente) en este grupo de pacientes con MCDI.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra la presencia de una reducción de la VED en la arteria humeral de pacientes con MCDI comparada con un grupo de pacientes sanos de edad y sexo similares. En los pacientes con MCDI, la VED fue significativamente menor en los que tenían concentraciones plasmáticas de TNF- α más elevadas, mayor disfunción ventricular y mayor dilatación VI; además, se observó una fuerte correlación inversa entre las concentraciones elevadas de TNF- α y la VED.

Disfunción endotelial en la insuficiencia cardíaca

La presencia de disfunción endotelial con reducción de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y al aumento del flujo ha sido demostrada con anterioridad en pacientes con insuficiencia cardíaca^{1,2}. La reducción de la liberación endotelial de óxido nítrico a la circulación periférica y coronaria se traduce en un aumento de las resistencias vasculares periféricas, un incremento en la poscarga y el trabajo cardíaco y una reducción de la perfusión miocárdica, factores que contribuyen todos ellos al deterioro de la función ventricular¹⁻⁴. Además, en la circulación periférica, la disfunción endotelial puede disminuir la capacidad para realizar ejercicio al limitar el aumento del flujo en las extremidades durante el esfuerzo⁷.

En este estudio hemos encontrado una marcada disfunción endotelial periférica en los pacientes con MCDI en comparación con los controles sanos, resulta-

TABLA 3. Resumen de las correlaciones entre las características clínicas, la disfunción ventricular, las citocinas y neurohormonas y la vasodilatación dependiente del endotelio

| | R ² | p |
|--------------------------------------|----------------|--------|
| Tiempo de evolución de disfunción VI | 0,11 | 0,13 |
| Clase funcional NYHA | 0,013 | 0,6 |
| Diámetro telediastólico VI | 0,18 | 0,04 |
| Fracción de eyección VI | 0,25 | 0,01 |
| Tiempo desaceleración mitral, ms | 0,04 | 0,54 |
| IL-6 | 0,02 | 0,52 |
| IL-2R | 0,009 | 0,67 |
| TNF- α | 0,56 | < 0,01 |
| Actividad renina plasmática | 0,02 | 0,54 |
| Angiotensina II | 0,02 | 0,53 |
| Aldosterona | 0,10 | 0,15 |
| Noradrenalina | 0,01 | 0,65 |

TNF: factor de necrosis tumoral; IL-2R receptor de la interleucina 2; IL-6: interleucina 6; VI: ventrículo izquierdo.

dos similares a los ya publicados por otros grupos¹⁻³. No obstante, la relación hallada entre la disfunción endotelial y el grado de disfunción ventricular y la elevación de las citocinas, especialmente de TNF- α , no se había descrito previamente en el grupo particular de pacientes con MCDI^{1-3,8-10}. El TNF- α ha sido implicado en la patogenia de la MCDI y la insuficiencia cardíaca¹¹⁻¹³. En este sentido, experimentalmente se ha demostrado que el TNF- α induce la aparición de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca en ratones transgénicos en los que su expresión está aumentada¹⁴. Además, los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica e insuficiencia cardíaca terminal presentan un genotipo particular de TNF- α en el que se halla aumentada la expresión de su alelo TNF-2 en comparación con los pacientes con disfunción miocárdica isquémica¹⁵. Por otro lado, el TNF- α ha sido implicado en la aparición de disfunción endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca, y se ha demostrado experimentalmente que la administración de TNF- α en ratas reducía de manera significativa la relajación dependiente del endotelio¹⁶. Katz et al¹⁷ encontraron una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de TNF- α y la respuesta vasodilatadora en el antebrazo en respuesta a la administración arterial de acetilcolina, y concluyeron que el aumento de la activación de la sintasa inducible del óxido nítrico podía ser la causa de estos hallazgos¹⁷. Sin embargo, nuestros resultados estarían de acuerdo con los de Anker et al¹⁸, que en pacientes con insuficiencia cardíaca describieron una correlación inversa entre las concentraciones plasmáticas de TNF- α y el flujo máximo en las extremidades inferiores.

Aunque los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan concentraciones séricas elevadas de diversas citocinas, en nuestro estudio, la disfunción endotelial

sólo se correlacionó con el aumento de TNF- α . A pesar de que la IL-6 se sintetiza en el endotelio vascular, además de en otras células, en respuesta al TNF- α , no induce trombosis intravascular ni las lesiones titulares observadas con el TNF- α ^{19,20}. Ello sugiere que el TNF- α puede tener acciones deletéreas más directas y potentes sobre el endotelio que quizá podrían explicar por qué sólo hallamos una correlación significativa entre la disfunción endotelial y el TNF- α . Aunque también encontramos una correlación significativa entre el grado de disfunción ventricular y el diámetro telediastólico del VI, la correlación mayor se halló entre la disfunción endotelial y las concentraciones elevadas de TNF- α . Estos hallazgos sugieren que la disfunción endotelial en la MCDI puede ser de causa multifactorial, pero que el TNF- α debe desempeñar un papel primordial en su desarrollo, así como en la progresión de la disfunción ventricular. Además, en trabajos previos se ha demostrado que, en pacientes con insuficiencia cardíaca, los tratamientos que mejoran la disfunción endotelial, como el ejercicio físico y los bloqueadores betaadrenérgicos, también reducen las concentraciones plasmáticas de citocinas proinflamatorias, incluido el TNF- α y, además, mejoran la función ventricular^{21,22}.

Implicaciones clínicas de la mejoría de la disfunción endotelial en la insuficiencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca crónica, la mejora de la disfunción endotelial con la práctica de ejercicio físico regular se ha asociado con un aumento significativo de la capacidad de esfuerzo⁴. Por otro lado, la reducción de la mortalidad observada con el tratamiento con IECA, bloqueadores betaadrenérgicos y espironolactona podría estar también mediada, en parte, por una mejora de la disfunción endotelial que contribuiría a mejorar la perfusión periférica y la capacidad de esfuerzo^{23,24}.

Recientemente se ha demostrado que la administración de bloqueadores del TNF- α se asociaba con una mejoría de la disfunción endotelial periférica, tanto en pacientes con artritis reumatoidea²⁵ como en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada²⁶. Aún más, el grado de mejoría de la disfunción endotelial periférica en los pacientes con insuficiencia cardíaca se correlacionó directamente con las concentraciones plasmáticas de TNF- α ²⁶. Aunque la mejoría de la disfunción endotelial no se ha relacionado directamente con una reducción de la mortalidad en un mismo grupo de pacientes, la normalización de la función endotelial podría contribuir a la mejoría clínica de los pacientes con insuficiencia cardíaca al mejorar la capacidad de esfuerzo y podría causar, en parte, una reducción en la mortalidad. En este sentido, en estudios previos se ha demostrado que la normalización de la disfunción endotelial coronaria se asocia con una mejoría de la frac-

ción de eyección²⁷, hecho que de forma indirecta puede favorecer el pronóstico.

Paradójicamente, en 2 estudios recientes realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, los antagonistas del TNF- α no han reducido la mortalidad²⁸⁻³⁰. Las características clínicas de la población estudiada, las dosis utilizadas y la farmacocinética de los fármacos administrados (etanercept e infliximab) pueden explicar, en parte, los resultados obtenidos. En nuestro estudio se incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria sólo a MCDI, mientras que en dichos estudios se incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca de diversas etiologías, por lo que es posible que la respuesta de los antagonistas del TNF- α difiera según la etiología de la insuficiencia cardíaca. Además, hay que considerar que, a pesar de que los antagonistas del TNF- α no se han asociado con una reducción de la mortalidad, en los enfermos con insuficiencia cardíaca avanzada podrían ser útiles para corregir la disfunción endotelial y, con ello, mejorar la clase funcional y la capacidad de esfuerzo de estos pacientes^{4,18,28-30}.

Limitaciones del estudio

Desafortunadamente, debido a razones técnicas, no pudimos determinar los valores plasmáticos del péptido natriurético (BNP), ya que esta determinación no se realizaba en nuestro hospital cuando se llevó a cabo el estudio. Tampoco se practicó una prueba de esfuerzo con consumo de O₂ en todos los pacientes, lo que hubiera permitido realizar una clasificación más objetiva de la capacidad funcional, ya que no es una práctica sistemática en nuestra unidad de insuficiencia cardíaca. Aunque somos conscientes del reducido número de pacientes estudiados, nuestros resultados sugieren al menos un hallazgo fisiopatológico estudiado previamente tan sólo en trabajos experimentales. Por último, cabe señalar que, aunque todos los pacientes recibían IECA, el bajo porcentaje de los que recibían tratamiento con carvedilol puede explicar, en parte, la presencia de disfunción endotelial severa en nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a CDMI, el TNF- α desempeña un importante papel en el desarrollo de la disfunción endotelial. Las implicaciones clínicas de estos hallazgos, si se confirman en estudios posteriores, sugieren que los antagonistas del TNF- α podrían revertir la disfunción endotelial periférica, tal y como han sugerido otros autores^{26,27} y, con ello, mejorar la capacidad de esfuerzo de los pacientes con insuficiencia cardíaca. A pesar de ello, es preciso realizar más estudios para demostrar que la mejoría de la disfunción endotelial se asocia, además, con una mejoría del pronóstico en la MCDI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elkayam U, Khan S, Mehboob A, Ahsan N. Impaired endothelium-mediated vasodilatation in heart failure: clinical evidence and the potential for therapy. *J Cardiac Fail.* 2002;8:15-20.
2. Ferrari R, Bachetti T, Agnoletti L, Comini L, Curello S. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J.* 1998;19 Suppl G:41-7.
3. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation.* 1999;98:2652-5.
4. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:2709-15.
5. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58:1072-83.
6. Sitges M, Heras M, Roig E, Duran M, Masotti M, Zurbano MJ, et al. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in postmenopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. *Eur Heart J.* 2001;22:2116-24.
7. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1996;93:210-4.
8. Katz SD, Schwarz M, Yuen J, LeJemtel T. Impaired acetylcholine-mediated vasodilation in patients with congestive heart failure. Role of endothelium-derived vasodilating and vasoconstricting factors. *Circulation.* 1993;88:55-61.
9. Kubo SH, Recto TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation.* 1991;84:1589-96.
10. Katz SD, Krum H, Kahn T, Knecht M. Exercise-induced vasodilation in forearm circulation of normal subjects and patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived nitric oxide. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:585-90.
11. Ceconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R. Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? *Prog Cardiovasc Dis.* 1998;41 Suppl 1:25-30.
12. Satoh M, Nakamura M, Saitoh H, Maesawa CH, Segawa I, Tashiro A, et al. Tumor necrosis factor- α -converting enzyme and tumor necrosis factor- α in human dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;99:3260-5.
13. Herrera Garza EH, Herrera Garza JL, Rodríguez González H, Treviño Treviño A, Ibarra Flores M, Torre Amione G. Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:61-6.
14. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- α . *Circulation.* 1998;97:1375-81.
15. Densem CG, Hutchinson IV, Yonan N, Brooks NH. Tumour necrosis factor α gene polymorphism: a predisposing factor to non-ischaemic myocardial dysfunction? *Heart.* 2002;87:153-5.
16. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Administration of tumor necrosis factor-alpha in vivo depresses endothelium-dependent relaxation. *Am J Physiol.* 1994;266 Suppl H:2535-41.
17. Katz SD, Rao R, Berman JW, Schwarz M, Demopoulos L, Bijou R, et al. Pathophysiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure. Relation to nitric oxide-dependent vasodilation in the forearm circulation. *Circulation.* 1994;90:12-6.
18. Anker SD, Volterrani M, Egerer KR, Felton CV, Kox WJ, Poole-Wilson PA, et al. Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *QJM.* 1998;91:199-203.
19. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. En: *Cytokines.* Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p. 240.
20. You Fang Z, Marwick TH. Vascular dysfunction and heart failure: epiphenomenon or etiologic agent? *Am Heart J.* 2002;143:383.
21. Adamopoulos S, Parissis J, Kartazas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/Soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:653-63.
22. Ohtsuka T, Hamada M, Saeki H, Ogimoto A, Hiasa G, Hara Y, et al. Comparison of effects of carvedilol versus metoprolol on cytokine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2002;89:996-9.
23. Drexler H, Kurz S, Jeserich M, Munzel T, Hornig B. Effect of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1995;76:13-8.
24. Farquharson CA, Strthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction and suppresses vascular angiotensin I/ angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:594-7.
25. Hürlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002;106:2184-7.
26. Fichtlscherer S, Rössig 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.
27. Mathier MA, Rose GA, Fifer MA, Miyamoto MI, Dinsmore RE, Castaño HH, et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with acute-onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:216-24.
28. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, Ford S, Thackray S, Houghton T, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:381-7.
29. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, et al. Results targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2001;103:1044-7.
30. 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 α , 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.