



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**SERVICIO DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL “ 20 DE NOVIEMBRE ” ISSSTE**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DEL
POSGRADO EN CARDIOLOGÍA**

**“CORRELACION DE TNF-ALFA CON LA CLASE
FUNCIONAL (NYHA) Y FUNCION VENTRICULAR
DEPRIMIDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
CARDIACA CRONICA”.**

No. De Registro: 266.2007

**PRESENTA
DRA. ZARIA MARGARITA BENITEZ ARECHIGA**

**ASESORES
DRA. ADRIANA PUENTE BARRAGÁN
DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**

MÉXICO, D. F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Mauricio Di Silvio López.
Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dr. Enrique Gómez Álvarez.
Profesor Titular del Postgrado
En Cardiología
Para médicos especialistas
Cursos de Alta Especialidad

Dra. Adriana Puente Barragán.
Asesor de Tesis

Dr. José Luis Aceves Chimal.
Asesor de Tesis.

Dra. Zaria Margarita Benitez Arechiga
Autor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Dr. Enrique Gómez Alvarez por la gran oportunidad para realizar mi especialidad en este centro y por estar siempre pendiente de la enseñanza de sus residentes.

Dra. Adriana Puente Barragán por sus enseñanzas y por el interés que siempre mostró para que mi formación fuera completa.

Dra. Carmen Martínez por sus enseñanzas durante la especialidad y su apoyo en la realización de este sueño.

Dr. Luís Aceves Chimal por su ayuda y su disponibilidad hacia la enseñanza

A todo el grupo de **Médicos Adscritos**, clínicos y subespecialistas de los cuales aprendí las bases de lo que será una larga carrera en mi vida, gracias por sus consejos, vivencias y enseñanzas.

A mi Esposo **Omar Meléndrez** y a mi hijo **Alejandro** por la comprensión, apoyo y tolerancia para hacer posible el sueño de terminar la especialidad, ya que son el motor de mi vida. Gracias por estar siempre a mi lado.

A mis padres **Efraín y Margarita** por haberme educado y apoyado en todas mis decisiones algunas atinadas y otras no, pero aun así siempre a mi lado... gracias por ser incondicionales.

A mis compañeros de generación **Arturo, Bernardo, Roberto y Jair** a los que aprendí a querer a lo largo de 3 años, y con los que compartí buenos y malos momentos gracias por su gran apoyo.

INDICE

Resumen.....	5
Abstract.....	6
Antecedentes.....	7
Justificación.....	14
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Diseño del estudio.....	15
Métodos.....	17
Análisis Estadístico.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	23
Conclusión.....	25
Referencias.....	26

RESUMEN

La Insuficiencia Cardíaca Crónica involucra un componente inflamatorio y una liberación de citoquinas proinflamatorias, con probabilidades pronosticas de mortalidad y disfunción ventricular de estos biomarcadores. En este estudio analizamos la asociación y valor pronóstico del TNF alfa con disfunción ventricular y clase funcional.

METODO

Analizamos 42 pacientes con cardiopatía isquémica atendidos en la clínica de insuficiencia cardíaca del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. Registramos la edad, HAS, DM, DLP, Tabaquismo y clase funcional. Determinamos los niveles séricos de TNF alfa y FEVI por Medicina Nuclear. Utilizamos el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows y determinamos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

La edad de los pacientes fue de 57 ± 14 años con una Fracción de Expulsión de 41 ± 12 %. Todos con cardiopatía isquémica El análisis bivariado mostró una asociación moderada y significativa de la disfunción ventricular y el estadio de insuficiencia cardíaca crónica (ICC), confirmando el impacto significativo con el análisis multivariado. El área bajo la curva (Curva ROC) para discriminar con la elevación del TNF α a los pacientes con disfunción ventricular y clase funcional deteriorada fue de 0.67 y 0.58 ($p < 0.33$ y 0.50 respectivamente).

CONCLUSION

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) se asocia significativamente con la función ventricular deprimida y estadio avanzado de ICC, también puede ser un marcador pronóstico de disfunción ventricular y deterioro de la clase funcional.

Palabras Clave: FNT- alfa, Insuficiencia cardíaca crónica, disfunción ventricular.

ABSTRACT

Chronic Heart Failure has several inflammatory components and delivery pro-inflammatory cytokines, with prognostic probabilities of mortality and ventricular dysfunction. In this paper, we analyzed prognostic value and association of TNF alfa with ventricular dysfunction and functional class.

METHOD

We analyzed 42 patients with coronary artery disease admitted in Cardiac Insufficiency Clinic of CMN 20 de Noviembre ISSSTE. We registered age, SAH, DM, DLP, smoking, and functional class. Determine TNF alfa levels and LVEF with Nuclear Medicine. We used SPSS 15.0 for Windows and determine statistic significant with $p < 0.05$

RESULTS

The age was 57 ± 14 years with LVEF of 41 ± 12 %. and coronary artery disease. The bivariate analysis showed moderate and significant association with ventricular dysfunction and Heart Failure and confirmed with multivariable analysis. The discriminate area under curve (ROC curve) of TNF alfa for ventricular dysfunction and deteriorated functional class was 0.67 y 0.58 ($p < 0.33$ y 0.50 respectively).

CONCLUSION

The Tumoral Necrosis Factor has significant association with left ventricular fraction depressed and advanced heart failure, also can be prognostic marker of ventricular dysfunction and deteriorated functional class.

Key words: TNF- alfa, Heart Failure, ventricular dysfunction.

ANTECEDENTES

El trabajo que debe realizar el corazón para satisfacer las demandas de oxígeno y metabólicas de los tejidos periféricos, depende de una interacción entre las propiedades del miocardio con los efectos de los factores neurales y humorales, el volumen sanguíneo, la distensibilidad y las resistencias periféricas. (2)

En la actualidad, la insuficiencia cardíaca es prácticamente el estadio final de múltiples cardiopatías, entre las más frecuentes: La cardiopatía isquémica, cardiopatía hipertensiva, valvulopatía reumática y enfermedad pericárdica. (2)

Las etapas iniciales de la disfunción ventricular comprenden mecanismos compensadores: 1) Mecanismo de Frank Starling, 2) Activación de sistemas neurohumorales (como liberación de noradrenalina y activación del SRAA), 3) remodelación miocárdica (hipertrófia y dilatación). Estos se activan para mantener la presión sanguínea y la perfusión tisular.

La ley de Frank Starling, la liberación de noradrenalina y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA), aumentan la contractilidad, desencadenan taquicardia, incrementan de la longitud telediastólica de la fibra y del volumen telediastólico, producen vasoconstricción del árbol arterial y retención de sodio con el fin de mantener el gasto cardíaco adecuado.(2,3,4)

La estimulación adrenérgica en forma crónica propicia efectos perjudiciales en el miocardio caracterizados por lesión y apoptosis de miocitos, transducción alterada de señales y función deteriorada de la célula. Estos cambios causan en última instancia remodelación y disfunción miocárdica progresiva con la consecuente aparición de falla cardíaca. (5)

En la insuficiencia cardíaca el recambio de la matriz extracelular (una red estructural tridimensional de colágeno intersticiales a la que los otros componentes matriciales están adjuntos), es el factor determinante del remodelado cardíaco, con el fin conservar la integridad del tejido y la función de bomba cardíaca. La deposición de colágeno se controla y se puede modular por actores hormonales, factores de crecimiento, citocinas, proteínas reguladoras y/o factores hemodinámicos por lo que se precisa de un balance apropiado en la síntesis de la matriz extracelular y su degradación para mantener la morfogénesis normal y el mantenimiento de la arquitectura. La acumulación excesiva de colágeno conduce a la disfunción diastólica y sistólica ventricular y en último término contribuye a la insuficiencia cardíaca. Por consiguiente, aunque el remodelado inicialmente sea una respuesta de adaptación, se convierte gradualmente en mala adaptación y conduce a la descompensación progresiva. (13)

Junto con la activación del SRA existe la elaboración local y sistémica de citoquinas de inflamación: Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α), interleucina 1b (IL 1b), e IL 6, las cuales inducen efectos inflamatorios, apoptosis, hipertrofia ventricular, alteraciones extracelulares en el miocardio y finalmente depresión de la contractilidad. (4)

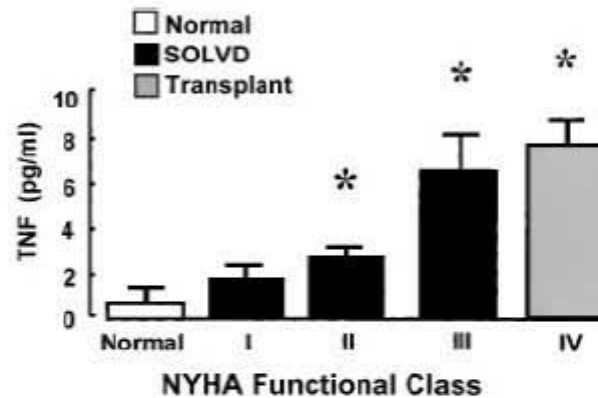
En diversos ensayos clínicos se ha reportado que las citocinas inflamatorias son capaces de modular la función del ventrículo izquierdo, producen hipotensión, acidosis metabólica, hemoconcentración y muerte celular. (4) Estudios experimentales en modelos caninos han mostrado que una sola

infusión de TNF alfa produce anormalidades de la función sistólica en las primeras 24 horas. (3)

Por su parte, el TFN alfa produce efectos deletéreos en la función del ventrículo izquierdo y se ha sugerido que modula la función del miocardio a través de los siguientes mecanismos: (3)

- Un camino inmediato mediado por la vía esfingomielinasa.
- El camino retrasado que requiere horas a días y que es mediado por oxido nítrico y señalización adrenérgica

Existen varias investigaciones en ratas transgénicas y caninos que sugieren que el TNF alfa puede promover la remodelación del VI. En las primeras horas del proceso de inflamación aguda hay un aumento en la actividad de las metaloproteinasas con disminución en la formación de colágeno dando lugar a dilatación ventricular. Durante el proceso inflamatorio crónico hay un aumento de la formación de colágeno y una disminución en la actividad de las metaloproteinasas con las consecuentes alteraciones en la matriz extracelular. Además se ha demostrado que las citoquinas inflamatorias TNF, IL1 e IL6, se expresan en relación directa con el deterioro de la clase funcional (NYHA CF II) en forma moderada y se asocian con sustancias neurohumorales en las etapas tardías de falla cardiaca (NYHA III-IV). (3)



Los estudio VEST y SOLD demostraron que las sustancias neurohormonales y citoquinas tienen importancia pronóstica, observando una diferencia significativa en la supervivencia de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica en función con los niveles de TNF alfa, con menor supervivencia en pacientes con niveles mayores a la percentil 75. (3) El análisis multivariado del estudio VEST mostró significancia estadística del TNF alfa como predictor de mortalidad. ($p < 0.01$) (3,9)

El estudio de subgrupos CONSENSUS mostró una reducción significativa en la producción transcárdica de TNF en un número pequeño de pacientes, con el uso de beta bloqueadores adrenérgicos (carvedilol). (6) Lo que no demostró el MERIT-HF (1,7)

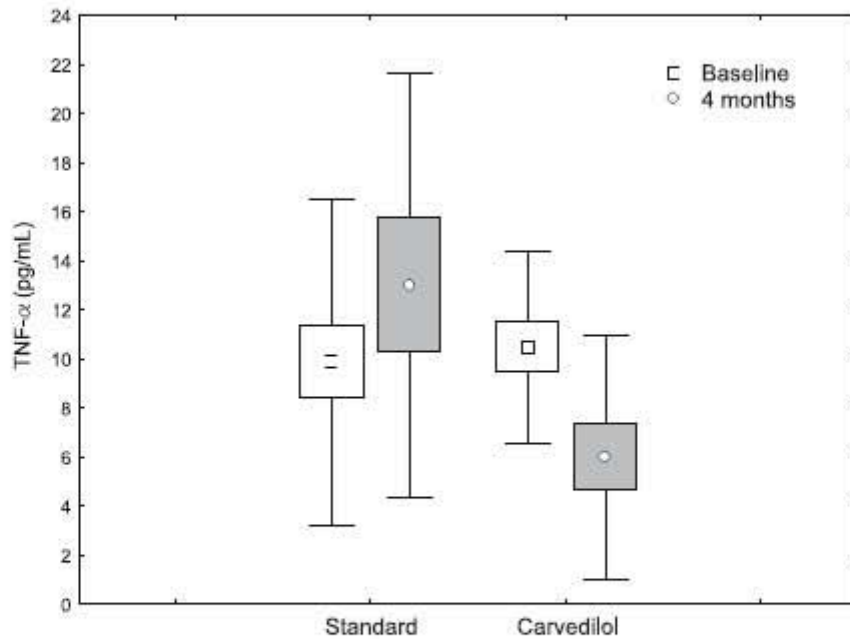


Fig. 2 The changes in tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels before and after treatment with carvedilol, in ischemic dilated cardiomyopathy patients.

Independientemente de la etiología de la enfermedad cardíaca, se han evidenciado diferentes estadios de la insuficiencia cardíaca (IC), dependiendo de los factores de riesgo, CF y daño estructural:

ESTADIO A: Riesgo alto de desarrollo de insuficiencia cardíaca, ausencia de anomalías estructurales o funcionales identificadas y sin antecedentes de signos ni síntomas de IC.

ESTADIO B: Presencia de cardiopatía estructural asociada intensamente al desarrollo de IC, sin antecedentes de signos ni síntomas de IC.

ESTADIO C: Síntomas actuales o previos de IC asociados a cardiopatía estructural subyacentes.

ESTADIO D: Cardiopatía estructural avanzada y síntomas marcados de IC en reposo, a pesar del tratamiento médico máximo, requiere intervenciones especializadas.

Del mismo modo la New York Heart Association desarrollo una clasificación basada en la capacidad funcional de los pacientes

CLASE I	Pacientes con cardiopatía que no limitan la actividad física. La actividad física no produce cansancio excesivo, palpitaciones, disnea o angor	Actividades de Mas de 7 mets	p.e Transportar objeto que pesan 40kg, trabajar a la intemperie, jugar baloncesto, squash, correr/caminar a 3k/h
CLASE II	Pacientes con cardiopatía que limitan ligeramente la actividad física. Se sienten bien en reposo. La actividad física ordinaria produce cansancio, disnea, palpitaciones, angor.	Actividades entre 7 y 5 mets	p.e. Relaciones sexuales, cuidar jardín, patinar, bailar, trotar a 2.5k/h.
CLASE III	Pacientes con cardiopatía que limitan considerablemente la actividad física. Se sienten bien en reposo. La actividad física inferior a la ordinaria les produce cansancio, palpitaciones, disnea o angor.	Actividades entre 5 y 2 mets	p.e. bañarse, desnudarse, hacer la cama, caminar a 1.5k/h, jugar golf, bolos, vestirse.
CLASE IV	Paciente con cardiopatía que impide cualquier actividad física. Síntomas de IC o angor en reposo, si realizan cualquier actividad aumentan sus molestias.	Actividades menor a 2 mets	No pueden completar actividades de más de 2 mets.

Por otro lado, la función ventricular se evalúa por distintos medios: ecoocardiográfico, gamagráfico, coronariografía y resonancia magnética. Recientemente, la ventriculografía radioisotópica ha mostrado una eficacia similar a los estudios utilizados en forma clásica, en la evaluación cuantitativa de la fracción de eyección biventricular, con la ventaja de depender en menor grado del operador y por lo tanto con mayor objetividad en la medición. Esta es una prueba de imagen de reserva sanguínea, la cual puede realizarse

mediante técnica en equilibrio o técnica de primer paso. Ambas proporcionan resultados similares de la fracción de eyección global y de los volúmenes de cavidades cardíacas, con una ventaja adicional de la primera técnica en la cual se pueden adquirir imágenes en múltiples proyecciones.(2)

En la técnica en equilibrio, los hematíes se marcan con tc 99m (25-30mc) y se adquiere la suma de 500 ciclos cardíacos, produciéndose un ciclo cardíaco promedio con alta resolución. (2) El análisis de las imágenes permite evaluar 1) el tamaño de las cavidades cardíacas y de los grandes vasos, 2) La contractilidad regional mediante la determinación del movimiento de la pared ventricular y el engrosamiento sistólico, 4) espesor de la pared y 5) captación extracardiaca. (2)

PROBLEMA

Cual es la relación entre los niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) con el deterioro de la función ventricular y su clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

HIPOTESIS

Los niveles altos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tiene una correlación importante con el deterioro de la función ventricular y la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica.

JUSTIFICACION

La función principal del aparato cardiovascular consiste en suministrar cantidades adecuadas de sangre oxigenada a los tejidos periféricos, es por ello que la insuficiencia cardiaca se define (ACC/AHA) como un síndrome clínico complejo que puede ser consecuencia de cualquier trastorno estructural o funcional capaz de alterar la capacidad del ventrículo para llenarse de sangre o expulsarla.

En los ultimas décadas el conocimiento de alteraciones tanto diastólicas como sistólicas y mixtas que forman parte de la disfunción miocárdica ha llevado a diferenciar los mecanismos fisiopatológicos y a nuevos regimenes de tratamiento.

En los Estados Unidos de América se estima que 4.9 millones de personas reciben tratamiento para insuficiencia cardiaca. Con una incidencia de 550,000 pacientes con insuficiencia cardiaca por año. Se ha observado que la prevalencia aumenta de forma llamativa con la edad. El 80% de los pacientes que ingresan al hospital por falla cardiaca corresponden a pacientes con más de 64 años de edad. La estancia hospitalaria en promedio es de 5.3 días y con un gasto durante el año 2000 de 3500 millones de dólares en beneficiarios de medicare y de 24,300 millones de dólares en el año 2003 en hospitalizaciones, tratamiento así como dispositivos de resincronización y de ayuda mecánica.

La mortalidad en E.U.A. fue estimada en 56,000 pacientes por año y la tasa de mortalidad en 20.2 muertes por 100,000 habitantes.

En la actualidad se conoce que el desarrollo de la ICC involucra un componente inflamatorio y una liberación de citoquinas proinflamatorias como son IL 2-6-10, BNP y FNT alfa, con probabilidades pronosticas de mortalidad y disfunción ventricular de estos biomarcadores.

Por lo anterior, consideramos importante evaluar la relación de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (FNT - alfa) con la función ventricular (FEVI) y la Clase Funcional, para establecer estrategias preventivas (ajuste de tratamiento farmacológico, instalación de dispositivos, etc.) y tratamiento oportuno, disminuyendo el número de hospitalizaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS

- 1.-Determinar la correlación entre los niveles de TNF – alfa con el deterioro de la función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica
- 2.-Determinar la correlación entre los niveles de TNF – alfa con el deterioro de la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

OBJETIVO SECUNDARIO

- 1 .-Determinar si los niveles de TNF- alfa puede ser usado como marcador pronóstico de disfunción ventricular y deterioro de la clase funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

DISEÑO

Transversal, observacional, descriptivo.

POBLACION

Pacientes con ICC atendidos en la clínica de insuficiencia cardíaca de la División de Cardiología y Cirugía Cardíaca del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Adultos de ambos géneros con dx de ICC.
- Pacientes con función ventricular deprimida.
- Pacientes con clase funcional deteriorada.
- Pacientes que firmen hoja de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Insuficiencia cardiaca aguda
- Insuficiencia cardiaca crónica agudizada (CF IV)
- Pacientes con historia de enfermedad neoplásica activa, infecciosa, inmunológica o inflamatoria crónica previas

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que se nieguen a continuar con el estudio
- Pacientes con pérdida de la información.
- Pacientes en quienes no sea valorable la CF por limitación funcional.

METODO

Los pacientes atendidos en la clínica de insuficiencia cardiaca del CMN 20 de noviembre ISSSTE con diagnóstico de ICC fueron invitados a participar en el estudio, explicando el objetivo del mismo y posteriormente se firmó carta de consentimiento informado.

Registramos la edad, presencia de factores de riesgo cardiovascular: Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Diabetes Mellitus (DM), Dislipidemia (DLP) y Tabaquismo. La determinación de clase funcional se realizó mediante cuestionario personalizado en la consulta externa del servicio de Cardiología.

Con el paciente en ayuno de 12hs se tomó la muestra sanguínea para determinación de TNF-alfa en el laboratorio de Medidores Industriales Médicos S.A. de C.V. (MIYMSA) de la siguiente manera:

Previa asepsia de la región del pliegue del brazo derecho o izquierdo, se localizó la vena basílica y con aguja hipodérmica número 22Gx32mm se tomó 5ml de sangre, se retiró la aguja y se realizó hemostasia manual durante un minuto. La muestra sanguínea obtenida fue vertida en un tubo de ensayo seco y posteriormente se centrifugó y se procesó el suero en un autoanalizador inmunitario de DCP por medio de quimioluminiscencia para finalmente obtener los niveles de TNF-alfa. Con rango de normalidad de 0-8.1pg/ml.

El estudio de ventriculografía radioisotópica por técnica en equilibrio se realizó en el servicio de medicina nuclear de la siguiente forma:

En la técnica en equilibrio, los hematíes se marcaron con ^{99m}Tc (25-30mc) y se adquirió la suma de 500 ciclos cardiacos y se produjo un ciclo cardiaco promedio con alta resolución. Con un tiempo de adquisición de 8min de adquisición con técnica de marcaje in vivo en proyección OAI estática. En

este estudio se realizaron en una gamacamara General-electric Medical Systems XELERIS de dos cabezales, modelo: 5142394, serie CZ5341NX9.

ANALISIS ESTADISTICO

Utilizamos el programa estadístico SPSS 15.0 para Windows. Realizamos análisis univariado, bivariado y multivariado a los datos y consideramos significancia estadística con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Incluimos un total de 42 pacientes con edad de 57 ± 14 años. La etiología de la insuficiencia cardiaca en todos nuestros pacientes fue la cardiopatía isquémica encontrando una fracción de expulsión (FEVI) de 41 ± 12 %. Los niveles del Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) mostraron una mediana de 13 (5-99) pg/ml. La distribución de los pacientes con factores de riesgo coronario se observan en la *tabla 1.y figura 1*. El tratamiento aplicado a los pacientes se observa en la *tabla 2*. La distribución de los pacientes de acuerdo a los niveles de TNF α , disfunción ventricular, clase funcional y estadio de insuficiencia cardiaca crónica se observan en la *tabla 3, Fig. 4*. Los estadios de insuficiencia cardiaca que predominaron fueron B y C, ya que los estadios A son aquellos con solo factores de riesgo para ICC los cuales no se encuentran en un servicio de tercer nivel como el nuestro y los pacientes en estadio D no se encuentran en la clínica de ICC por la necesidad de estar hospitalizados.

El análisis bivariado (Rho de Spearman) mostró una asociación moderada y significativa de la disfunción ventricular y el grado de insuficiencia cardiaca crónica (ICC), confirmando el impacto significativo con el análisis multivariado. *Tabla 4*. El área bajo la curva (Curva ROC) para discriminar con la elevación del TNF α a los pacientes con disfunción ventricular y clase funcional deteriorada fue de 0.67 y 0.58 ($p < 0.33$ y 0.50 respectivamente).

Tabla 1 Distribución de los factores de riesgo de enfermedad coronaria

	%	n
HAS	73	30
DM	43	18
DLP	49	21
Tabaquismo	29	12

HAS = Hipertensión Arterial Sistémica; DM = Diabetes Mellitus; DLP = Dislipidemia

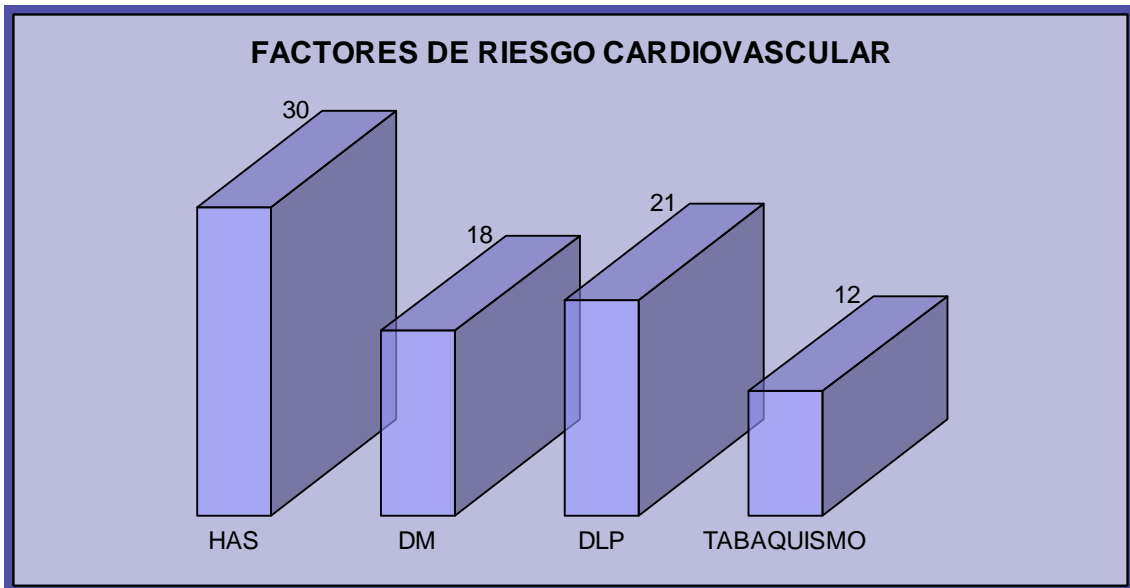


Fig. 1 Factores de riesgo cardiovascular

Tabla 2 Tratamiento aplicado a los pacientes incluidos en el estudio

	%	n
Tx completo	75	32
Beta Bloqueadores	75	32
Antiplaquetario	56	24
Estatinas	80	34
IECA	58	24
ARA II	32	13
Digital	28	12
Bloqueadores de aldosterona	73	30
Anticoagulante	24	10
Diuréticos	45	18

Tx = Tratamiento que Incluye todos los medicamentos mencionados en la tabla

IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina;

ARA = bloqueadores de receptores de angiotensina II.

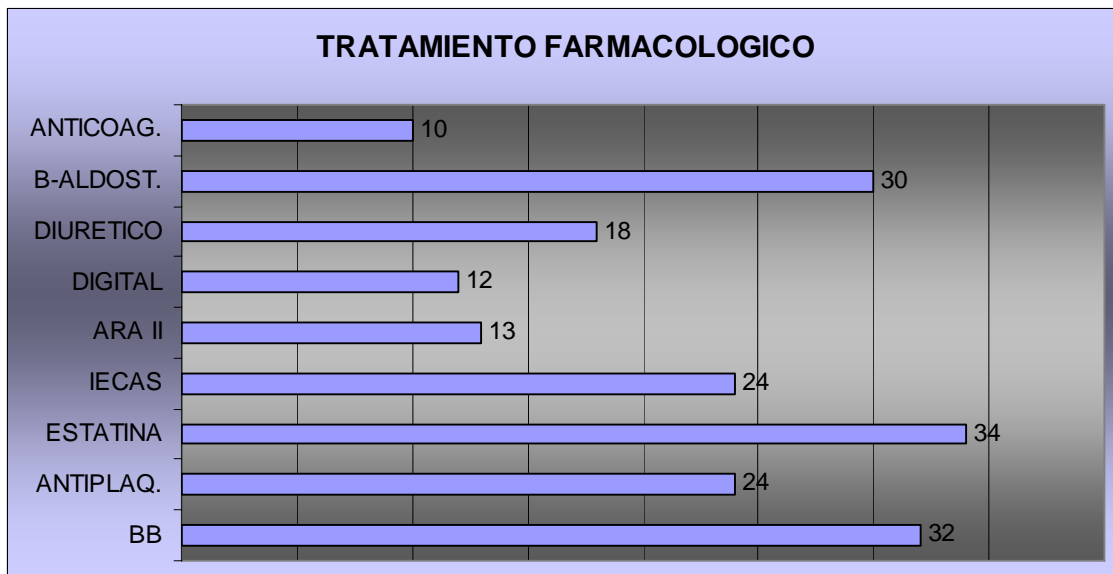


Fig. 2 Distribución de tratamiento farmacológico por grupos
 IECA = Inhibidores de la enzima convertidota de Angiotensina; BB= Beta bloqueadores.
 ARA = bloqueadores de receptores de angiotensina II

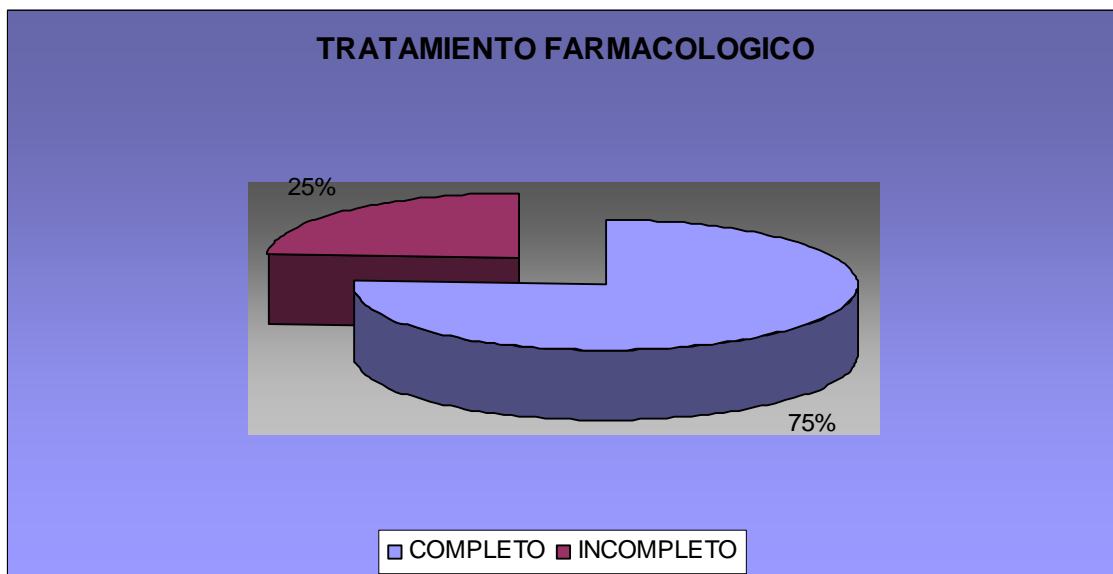


Fig.3. Porcentaje de pacientes con tratamiento para ICC completo e incompleto

Tabla 3 Distribución porcentual de los niveles de TNF α , disfunción ventricular, clase funcional y grado de insuficiencia cardiaca crónica.

	%	n
TNF α > 8 pg/ml	80	34
Disfunción ventricular FE <50%	61	26
NYHA III	44	18
NYHA II	21	9
NYHA I	35	15
ICC Estadio B	51	22
Estadio C	49	21

TNF = Factor de Necrosis Tumoral alfa; FE = Fracción de Expulsión; NYHA = New York Heart Association; ICC = Insuficiencia Cardiaca Crónica.

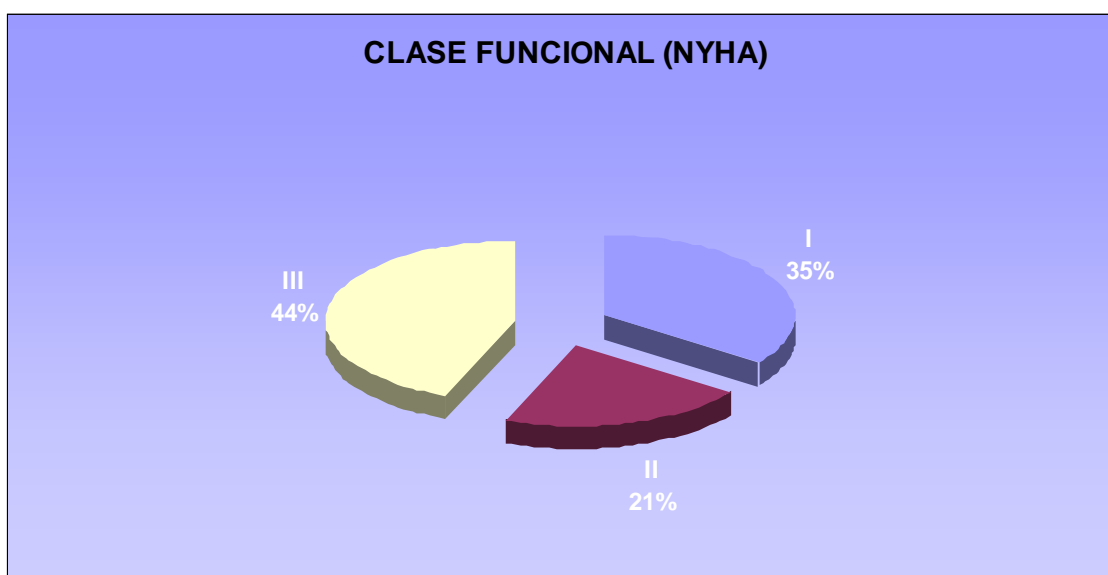


Fig. 4. Distribución y porcentaje de la clase funcional de los pacientes del estudio

Tabla 4 Análisis bivariado y multivariado del TNF α con la disfunción ventricular, clase funcional (NYHA) y grado de insuficiencia cardiaca crónica

	Bivariado		Multivariado
	r	p	p
Disfunción ventricular	0.64	0.05	0.001
NYHA	0.33	0.15	0.11
Estadio ICC	0.67	0.02	0.006

NYHA = Clase funcional de acuerdo a la New York Heart Classification;
ICC = Insuficiencia Cardiaca Crónica

DISCUSION

El estudio del desbalance bioquímico y del proceso inflamatorio presente en el tejido miocárdico de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica han permitido precisar con mayor detalle los diferentes procesos involucrados en la disfunción contráctil del miocito, manifestándose en el área clínica con deterioro de la clase funcional del paciente que padece esta enfermedad.(3)

Los pacientes con patología cardiaca, eventualmente desarrollan disfunción ventricular que en estadios avanzados se manifiesta con insuficiencia cardiaca. Recientemente, las citoquinas inflamatorias han emergido como elementos útiles de apoyo diagnóstico y de probabilidad pronóstica de eventos cardiovasculares adversos.

Entre las citoquinas reportadas en la literatura médica el Factor de Necrosis Tumoral alfa ha sido utilizado como marcador pronostico de mortalidad en pacientes con eventos cardiovasculares adversos, aunque se ha estudiado poco su impacto y relación con la disfunción ventricular. En este estudio observamos una asociación moderada de este marcador inflamatorio con la disfunción ventricular y con el estadio de insuficiencia cardiaca crónica($r = 0.64$ y 0.67 , $p < 0.05$ y 0.02 respectivamente), confirmándose su impacto con el análisis multivariado ($p < 0.001$).

Lamentablemente, este marcador esta presente en cualquier proceso inflamatorio haciéndolo poco específico, sin embargo, nosotros observamos un área bajo la curva (Curva ROC) aceptable aunque poco significativa (0.67 , $p < 0.33$) posiblemente como consecuencia del número de pacientes incluidos en el estudio. Esta área bajo la curva biológicamente representa una

probabilidad aceptable de la influencia de este marcador inflamatorio en el proceso fisiopatológico de la disfunción ventricular y consecuentemente de la insuficiencia cardíaca crónica, puesto que el análisis bivariado mostró una asociación significativa por arriba de las probabilidades influenciadas por el azar, confirmándose esta influencia con el análisis multivariado ($p < 0.001$) *Tabla 4*.

Consideramos importante desarrollar líneas de investigación en el estudio del impacto e influencia en el proceso fisiopatológico del TNF α sobre la disfunción contráctil del miocito sometido a las diferentes patologías cardíacas, especialmente en lo que respecta a la cardiopatía isquémica, pues la importancia observada de este marcador en nuestro estudio, se manifestó en pacientes con este tipo de enfermedad cardíaca.

La disfunción ventricular en estadios avanzados se manifiesta con insuficiencia cardíaca y con deterioro de la clase funcional, sin embargo, en insuficiencia cardíaca crónica los procesos compensadores intracelulares, neurohumorales y hemodinámicos impiden el deterioro de la clase funcional cuando la ICC se encuentra en las primeras etapas de desarrollo. (3) En este estudio observamos una asociación baja y no significativa (*Tabla 3*) a pesar de que casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban en clase funcional III.

Actualmente, los fármacos de primera línea para la insuficiencia cardíaca crónica están dirigidos para inhibir los efectos de los mecanismos compensatorios de esta patología que de manera crónica afectan la función normal del corazón. en el área clínica se considera como tratamiento completo la inclusión de beta bloqueadores, IECAS, ARA II, bloqueadores de receptores de aldosterona y diuréticos. (11,12) en la clínica de insuficiencia cardíaca del

CMN 20 de noviembre, se ha puesto especial interés en que los pacientes con esta patología reciban tratamiento intensivo y eficaz.

La clase funcional de los pacientes incluidos en el estudio no se asocio con la elevación del marcador inflamatorio TNF alfa, debido a que el tratamiento médico aplicado a la mayoría de los pacientes fue completo y médicamente eficiente para mejorar la sintomatología. tabla 2,3 figura 2,3 y 4.

En suma, en este estudio la determinación del TNF α en pacientes con cardiopatía isquémica y función ventricular deprimida mostró una asociación moderada y significativa y posiblemente esta asociación se incremente con un número de pacientes mayor, además de poder utilizarse como marcador pronostico de eventos cardiovasculares adversos, aunque esto último deberá ser verificado con estudios posteriores.

CONCLUSION

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) se asocia significativamente con la función ventricular deprimida y estadio avanzado de ICC, también puede ser un marcador pronóstico de disfunción ventricular y deterioro de la clase funcional.

RERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.
- 2.- Zipes, Bonow, Braunwald. *Tratado de Cardiología*, 7ma edición vol. 1 cap 13-20-21 Elsevier España, 2006.
- 3.-Mann, Douglas L. Inflammatory Mediators and the Failing Heart: Past, Present, and the Foreseeable Future. *Circulation Research*. 91(11):988-998, November 29, 2002.
- 4.-Murray, DR. Prabhu, SD, Chandrasekar, B. Chronic [beta]-Adrenergic Stimulation Induces Myocardial Proinflammatory Cytokine Expression. *Circulation*. 2000; 101(20):2338-2341.
- 5.- Manuel Anguita Sánchez. Marcadores bioquímicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(3):241-3
- 6.- Kurum, T. Tatli, Ersan Y. M. Effects of Carvedilol on Plasma Levels of Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Texas Heart Institute Journal*. 34(1): 52-59, January 2007.
- 7.-Gullestad L, Ueland T, Brunsvig A, Kjekshus J, Simonsen S, Froland SS, Aukrust P. Effect of metoprolol on cytokine levels in chronic heart failure: a substudy in the Metoprolol Controlled-Release Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Am Heart J*. 2001;141:418–421.
- 8.-Rivera M, Cortés R, Portolés M, Valero R, Sancho-Tello MJ, Martínez-Dolz L, et al. Relación de los valores plasmáticos de big endotelina-1 con NT-proBNP y la función ventricular de pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:276-82.
- 9.-Mann DL, Swedberg K, Packer M, Fleming T, Djian J, Warren MS, McMurray JJ. Effects of cytokine antagonism with etanercept on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure: results of the RENAISSANCE, RECOVERY and RENEWAL trials. Paper presented at: Annual Meeting of the Heart Failure Society of America; September 25, 2002

10.-Doring, Ch. Adams, V. Linke A. Wisloff, U. Krankel N. Schuler, G. Hambrecht, Rainer Expression of MURF-1 and MAFBX in the myocardium after induction of chronic heart failure: impact of inflammatory cytokines and modulation by physical exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2006 13 Supplement 1:S9.

11.- Grupo de Trabajo de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. actualización 2005, Rev Esp Cardiol. 2005;58(9):1062-92

12.- Milton P., Andrew J.S. C., Fowler M., Vatus H. A., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J.L., Tendera M., Astaigne A., Roecker E. , Chultz M., And Demets D., Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure, N Engl J Med, 2001, Vol. 344, No. 22.

13.- Rivera M., Taléns-Viscontia R., Jordánb A., Sireraa R, Sevilac B., Climentd V., Rosellóa E., Payáe R., Cortésa, R., Sancho-Tellof Maria J., Valerog R. y González-Molinaa A. Remodelado miocárdico y activación inmunitaria en pacientes con insuficiencia cardíaca, Rev Esp Cardiol. 2006;59(9):911-8