

11227 15



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

CORRELACION ENTRE LA CONCENTRACION DEL
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α Y PARAMETROS
CLINICOS, ECOCARDIOGRAFICOS Y BIOQUIMICOS EN
PACIENTES CON DEFICIENCIA CARDIACA

~~INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
DR. SALVADOR ZUBIRAN
DIRECCION DE ENSEÑANZA~~

T E S I S
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A

OSCAR GERARDO ARRIETA RODRIGUEZ



TUTOR DE TESIS:

DR. ARTURO OREA TEJEDA

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

RESUMEN

Las citocinas inflamatorias pueden tener una influencia negativa en la contractilidad miocárdica y contribuir a los procesos de remodelación en la insuficiencia cardiaca (IC). El TNF α es una citocina proinflamatoria que puede ser expresada en diversas condiciones a nivel del miocardio, pudiendo contribuir en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca. En este estudio nosotros determinamos los niveles de TNF α en pacientes con IC, y los relacionamos con su clase funcional según la NYHA, además realizamos un análisis de regresión logística con múltiples variables que pudieran influir en las concentraciones de TNF α , como parámetros ecocardiográficos, presencia de enfermedades comorbidas como insuficiencia renal, diabetes mellitus, artritis reumatoide, hipertensión arterial sistémica, obesidad y sobrepeso; presencia de cardiopatía isquémica y/o miocardiopatía dilatada; concentración de sustancias que participan en la fisiopatología de la IC como de catecolaminas, endotelina, péptido natriurético auricular y otros parámetros bioquímicos. Encontramos que los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen niveles de TNF α mayores que los controles (5.5 ± 0.2 vs 6.38 ± 0.2 pg/ml, $p=0.02$). Los pacientes con clase funcional I tuvieron una menor concentración de TNF α sérico que los pacientes con clase funcional II y III ($p=0.07$ y $p=0.001$ respectivamente). Existió una correlación inversa entre la fracción de eyección ($p=0.001$), fracción de acortamiento ($p<0.0001$), concentración de epinefrina ($p=0.05$) y troponina T ($p=0.01$). En el análisis de regresión múltiple las concentraciones elevadas de TNF se asociaron sólo con un deterioro de la NYHA ($p=0.049$) y disminución de la fracción de expulsión ($p=0.05$). Los pacientes con IC y concentraciones mayores de 6.0 pg/ml de TNF α tienen 24.3 [IC95% 2.72-217] veces más probabilidades de un deterioro de su clase funcional, así como 42 [IC 95% 4.35-405.4] veces más probable de tener una fracción de expulsión baja y 22.7 [IC 95% 3.5-145.8] veces más probabilidades de tener una fracción de acortamiento bajo. El TNF α parece participar en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca y pudiera representar, tanto un marcador pronóstico, como un parámetro de evaluación a la respuesta terapéutica, y un blanco terapéutico atractivo.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) afecta de 4 a 5 millones de estadounidenses, con 550,000 nuevos casos reportados anualmente. En las pasadas tres décadas, tanto la incidencia como la prevalencia de la IC se han incrementado debido al aumento en la sobrevida de los pacientes con enfermedades cardiovasculares. (Grady et al 2000). Representa un síndrome de evolución habitualmente crónica y progresiva con alta mortalidad y múltiples hospitalizaciones (Starling 1998). La IC es el resultado de interacciones moleculares, endocrinológicas y del sistema nervioso y tiene repercusiones hemodinámicas complejas (Schrier & Abraham 1999). Los avances en el y su temprana intervención pueden prevenir la progresión y mejorar la expectativa de vida (Braunwald & Bristow 2000).

Las estrategias terapéuticas para la IC han cambiado durante los últimos 50 años, tradicionalmente los pacientes fueron tratados con diuréticos, vasodilatadores y drogas inotrópicas, resultando en mejoramiento en el estado clínico y funcional, sin un aumento en la sobrevida (Cohn et al 1986). El reconocimiento de neurohormonas como factores importantes en la patogénesis de la IC ha tenido como resultado diversas modalidades terapéuticas incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor AT1, antagonistas de la aldosterona y β bloqueadores, los cuales han marcado un beneficio en la morbilidad y mortalidad de pacientes con IC (CONSENSUS Trial Study Group 1987, Pitt et al 1999, MERIT-HF Study Group 1999). La IC continua siendo una enfermedad progresiva con alta mortalidad y morbilidad, sugiriendo que los mecanismos patogénicos no se han modificado totalmente por los actuales esquemas terapéuticos. La activación inmunológica y la inflamación persistente podrían representar posibles mecanismos fisiopatológicos potencialmente modificables, por lo que últimamente se ha puesto atención en los mediadores clásicamente asociados con inmunidad innata, incluyendo citocinas inflamatorias (Medzhitov and Janeway Jr 2000).

Las citocinas son péptidos que median las interacciones célula a célula vía receptores específicos de la superficie celular. Regulan la activación, diferenciación, crecimiento, muerte y adquisición de funciones efectoras de varios tipos celulares (Beutler and Huffel 1994). Diversos estudios han demostrado que los pacientes con IC se caracterizan por activación persistente del sistema inmune in vivo, que se refleja en el aumento de niveles circulantes de citocinas inflamatorias ($TNF\alpha$, $IL1\beta$ e $IL6$) y de quimoquinas ($MCP-1$ e $IL8$), así como de la expresión elevada de varios mediadores inflamatorios ($TNF\alpha$, $IL6$ y moléculas de adhesión) con el miocardio insuficiente, independientemente de la causa de la IC (Aukrust et al 1999, Testa et al 1996).

Existen evidencias experimentales y clínicas que demuestran que diversas citocinas como el Factor de Necrosis Tumoral α ($TNF\alpha$), la Interleucina 1 ($IL-1$) e $IL-6$, participan en la fisiopatología de la IC (Dibbs 1999a, Dibbs 1999b). Particularmente el $TNF\alpha$ y su receptor soluble, pueden jugar un papel importante en su progresión (Torre-Amione et al 2000, Sharma et al 2000, Aukrust 1999). Aunque hay falta de especificidad en la activación de citocinas de pacientes con IC, varias líneas de evidencia sugieren que estos mediadores inflamatorios no sólo son marcadores de activación inmune (un epifenómeno en pacientes muy enfermos), sino que puede tener un papel patogénico en la ICC. Este papel patogénico de las citocinas inflamatorias está apoyado por las investigaciones en modelos murinos. Se ha observado que ratones transgénicos con sobre-expresión cardiaca de $TNF\alpha$, desarrollaron cardiomiopatía dilatada (Kubota et al 1997).

El $TNF\alpha$ es una citocina proinflamatoria con múltiples efectos biológicos. La elevación de los niveles plasmáticos del TNF ocurre en una variedad de enfermedades cardiovasculares que incluyen miocarditis aguda, rechazo a trasplante cardiaco (Birks et al 2000), infarto del miocardio e IC. La sobreexpresión del factor de necrosis tumoral en tejido cardiaco en ratones transgénicos ocasiona hipertrofia ventricular, cardiomiopatía dilatada, inflamación intersticial, fibrosis, disminución de la respuesta adrenérgica y muerte prematura (Brant et al 1998, Kubota et al 1997). Además, los niveles séricos del TNF se han propuesto como un marcador pronóstico (Levine et al

1990, Felman et al 2000). El miocardio normal no expresa TNF, sin embargo, el aumento en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) puede ser estímulo para desencadenar su producción, el cual mediante la inducción de apoptosis (Olivetti et al 1997, Hetts 1998, Karpadia et al 1997, Krown et al 1996, Pulkki 1997) y de un efecto inotrópico negativo directo mediado por receptores miocárdicos (Kapadia et al 1995, Yokoyama et al 1993, Finkel et al 1992), facilita la aparición de disfunción ventricular a largo plazo, dando como resultado incremento en PDFVI y mayor producción miocárdica de TNF, dando por resultado a dilatación ventricular (Bozkurt et al 1998). Adicionalmente, esta citocina es capaz de producir daño miocárdico por otros mecanismos, como es la inducción de la óxido nítrico sintetasa, incremento de aminoácidos transportadores necesarios para la captura de L-arginina (precursor del óxido nítrico), inducción e incremento de la producción de radicales libre de oxígeno, disminución de la expresión de canales tipo-L de calcio en miocitos (Goldhaber et al 1996), inhibición de la respuesta miocárdica a la estimulación de agonistas β adrenérgicos (Gulick et al 1989), inducción de cambios estructurales miocárdicos como aumento de la fibrosis intersticial (Li et al 2000), activación de metaloproteasas y disminución en la expresión de sus inhibidores contribuyendo al remodelamiento cardiaco (Devaux et al 1997), modulación e incremento de otras citocinas como IL-6 e IL-10 (sustancias con efectos cardiotóxicos), así como disfunción endotelial (Ferrari 1998, Binder et al 1999, Herrera-Garza et al 1999).

La activación inmune persistente en la IC ha sido reportada independientemente de la etiología de la falla cardiaca (Aukrust et al 1999), representando posiblemente una vía patogénica común en esta enfermedad. Así, el TNF pudiera ser blanco de nuevas estrategias terapéuticas en pacientes con IC. El uso de inhibidores en su síntesis podrían ser eficaces para prevenir la progresión de la enfermedad. En ratones transgénicos con sobreexpresión de TNF, la neutralización de esta citocina por medio de la expresión del dominio extracelular del receptor de TNF disminuyó la inflamación miocárdica con disminución del diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole (Kubota 2000).

Nosotros determinamos las concentraciones de $\text{TNF}\alpha$ en pacientes con insuficiencia cardiaca de diferentes causas y correlacionamos sus niveles con su escala funcional, parámetros ecocardiográficos así como bioquímicos. Además realizamos un análisis de múltiples factores que pueden alterar los niveles de $\text{TNF}\alpha$ y a la vez, relacionarse con la severidad de la IC. Por otra parte realizamos un análisis entre los niveles de TNF y la causa de la IC.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿En pacientes con insuficiencia cardiaca, el $TNF\alpha$ se encontrará en concentraciones mayores que los sujetos controles?
2. ¿Los pacientes con insuficiencia cardiaca con mayor deterioro en su clase funcional (NYHA) tendrán concentraciones de $TNF\alpha$ más altas que los pacientes con menor deterioro funcional?
3. ¿Los pacientes con insuficiencia cardiaca y miocardiopatía dilatada tendrán niveles más elevados de $TNF\alpha$ que los pacientes sin cardiopatía dilatada?
4. ¿La concentración del $TNF\alpha$ se relacionará con parámetros ecocardiográficos de gravedad en pacientes con insuficiencia cardiaca (baja fracción de expulsión, baja fracción de acortamiento, dilatación de cavidades y mayor puntaje en la escala de movilidad del ventrículo izquierdo)?
5. ¿La concentración del $TNF\alpha$ se relacionará con parámetros bioquímicos de gravedad en pacientes con insuficiencia cardiaca (altos niveles de catecolaminas, endotelina y péptido natriurético auricular)?

Área de estudio

Clinica

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad con alta prevalencia; a pesar de intensas investigaciones en nuevos esquemas terapéuticos, el pronóstico es malo a mediano plazo, con una supervivencia actual de 50% a los 5 años. La patogenia de la insuficiencia cardíaca es compleja, siendo indispensable conocer sus mecanismos fisiopatológicos para establecer nuevos esquemas terapéuticos. La detección de sustancias humorales implicadas en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca como el TNF α podría generar nuevos marcadores pronósticos, así como un parámetro cuantitativo de seguimiento y evaluación de respuesta al tratamiento.

OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar si altas concentraciones del TNF α se relacionan con la gravedad de la insuficiencia cardíaca

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Correlacionar los niveles del TNF α con la clasificación funcional de la NYHA en pacientes con insuficiencia cardíaca
2. Correlacionar los niveles del TNF α con parámetros de mal pronóstico ecocardiográficos en pacientes con Insuficiencia cardíaca
3. Correlacionar los niveles del TNF α con parámetros bioquímicos de mal pronóstico
4. Determinar si existe relación entre la miocardiopatía dilatada o cardiopatía isquémica y niveles elevados de TNF α
5. Determinar si otros factores como la edad, sexo, índice de masa corporal, y enfermedades comorbidas, influyen en las concentraciones del TNF α en pacientes con Insuficiencia cardíaca

HIPOTESIS

1. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tendrán niveles más elevados de $\text{TNF}\alpha$ que los sujetos control.
2. Los pacientes con insuficiencia cardíaca con clase funcional de la NYHA más altos tendrán concentraciones de $\text{TNF}\alpha$ más elevadas que pacientes con mejor clasificación funcional.
3. Las concentraciones del $\text{TNF}\alpha$ serán más altas en pacientes con insuficiencia cardíaca que presenten menor fracción de expulsión, menor fracción de acortamiento, mayor diámetro de cavidades y mayor puntaje de movilidad segmentaria.
4. Las concentraciones del $\text{TNF}\alpha$ serán más altas en pacientes con insuficiencia cardíaca que presenten mayor concentración de catecolaminas, endotelina y péptido natriurético auricular en sangre.
5. Los pacientes con insuficiencia cardíaca que se asocien con miocardiopatía dilatada y/o cardiopatía isquémica tendrán mayores concentraciones de $\text{TNF}\alpha$.

ÁREA DE ESTUDIO

Causalidad

DISEÑO

Estudio transversal analítico

POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes

Los pacientes elegibles al protocolo fueron hombres y mujeres de 20-80 años de edad con insuficiencia cardíaca sintomática por cardiopatía dilatada y/o isquémica en clase funcional I-IV (New York Heart Association) que se encuentran en vigilancia en la consulta de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, con tratamiento estándar (diuréticos, inhibidores de ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II, digitálicos y β bloqueadores). Se tomaron muestras de sangre que fueron centrifugadas y congeladas a -70° C.

Los criterios de exclusión fueron: infarto agudo al miocardio o angina inestable dentro de los 28 días anteriores al inicio del estudio, pacientes con infecciones sistémicas o locales, embarazo, uso de drogas inmunomoduladoras como cloroquina, metrotexate, azatioprina, pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a abuso de alcohol, trasplante cardíaco, desfibriladores implantados, procedimientos como bypass arterial coronario o angioplastia en los pasados 4 meses.

Todos los pacientes se incluyeron en una base de datos que contiene: lugar de residencia, edad, sexo, origen étnico, etiología de la insuficiencia cardíaca, historia de IAM, enfermedades co-existentes, medicamentos utilizados, clase funcional de la NYHA, niveles de catecolaminas en sangre, endotelina, troponina T, péptido natriurético auricular, parámetros ecocardiográficos como diámetros de aurícula izquierda (DAI), diámetro diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo (DsVI, DdVI) , Tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI), fracción de acortamiento (Fac), fracción de expulsión (FE) y escala de movilidad (ScMov) donde se califica la movilidad segmentaria como 0=normal, 1= hipocinesia ligera, 2= hipocinesia severa, 3= acinesia, 4= discinesia, obteniendo de la suma de cada segmento el puntaje promedio. Se recolectó información de variables potencialmente confusoras como enfermedades comorbidas, tabaquismo, alcoholismo, índice de masa corporal (IMC), depuración de creatinina, niveles de colesterol y triglicéridos.

Controles

Las muestras de los sujetos controles se tomaron en el banco de sangre de familiares de pacientes de otro hospital (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía) que donaron sangre voluntariamente. Los sujetos controles no tenían diagnóstico de insuficiencia cardíaca, refiriéndose sanos. Fueron interrogados por parte del personal de banco de sangre, recolectando edad, sexo, índice de masa corporal, alcoholismo y tabaquismo. Se excluyeron aquellas muestras de pacientes con datos de infección local o sistémica. Las muestras fueron centrifugadas y almacenadas a -70° C. Se realizó la determinación de las concentraciones de TNF junto con las muestras de pacientes con insuficiencia cardíaca.

PROCEDIMIENTOS

Los pacientes fueron evaluados dos médicos residentes de medicina interna (3^{er} y 4^o año) asesorados por un médico cardiólogo, donde se realizó ajustes al tratamiento estándar para la IC, se registraron síntomas y clase funcional. Los evaluadores fueron ciegos a los resultados de la concentración de TNF α .

A todos los pacientes se les tomaron muestras de sangre para determinación de niveles séricos de TNF α . Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente después de su toma y congeladas a -70° C, para evitar su degradación. Los niveles de TNF α se determinaron por medio de ELISA (Sotelo et al 2000), utilizando el Kit Quantikine, human TNF- α , R & D systems, donde realizamos una curva de estandarización con concentraciones de TNF α conocidos (pg/ml) y densidad óptica en duplicado (Fig 1). El suero se incubo por 1 hora a 37° C en una placa de ELISA con Ac Anti-TNF α , agregándose un 2^o anticuerpo anti-TNF α conjugado con peroxidasa-estreptoavidina. Se incubo por 30 minutos y posteriormente se agrego el cromógeno, incubándose nuevamente por 30 minutos. Se paro la reacción con "Stop solution" y la lectura de cada pozo se realizó en un lector de ELISA a 450 nm de densidad de onda con una corrección de longitud de onda a 540 nm.

Se realizó ecocardiograma a todos los pacientes en un periodo no mayor a un mes de tomada la muestra, registrando sus valores antes citados. El ecocardiografista fue un médico cardiólogo que desconoció las concentraciones de TNF. Se determinaron parámetros bioquímicos de gravedad en la IC reportados en la literatura como endotelina, catecolaminas (catecolaminas totales, epinefrina, Norepinefrina, dopamina), troponina T y el péptido natriurético auricular.

Variables

VARIABLE		DEFINICIONES		
		CONCEPTUAL	OPERACIONAL	CATEGORÍA ESCALA
Edad		Años de vida cronológica	Edad del paciente en años	Cuantitativa Discreta Años
Sexo		Género del paciente	Género del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica 1: masculino 2: femenino
Tiempo de evolución		Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.	meses transcurridos	Cuantitativa Discreta Meses
Area de origen		Región donde ha vivido en los últimos 5 años.	Rural o urbana	Cualitativa Dicotómica 1: urbana 2: rural
Parámetros bioquímicos	Catecolaminas	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Concentración de catecolaminas totales, epinefrina, norepinefrina, y dopamina	Cuantitativa Continua Pg/ml
	Péptido natriurético auricular	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Concentración de péptido natriurético auricular	Cuantitativa Continua Pg/ml
	Troponina T	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Concentración de Troponina T	Cuantitativa Continua Pg/ml
	Endotelina	Marcador pronóstico en pacientes con IC	Cantidad de células por campo reportadas en el LCR	Cuantitativa Discreta Pg/ml
Clase funcional de NYHA		Escala validada para evaluar la función de IC	Disnea en reposo, incapacidad para realizar actividades físicas sin molestias=4 Disnea de pequeños esfuerzos, marcada limitación a la actividad física, aun cuando se encuentren asintomáticos en reposo, el mínimo esfuerzo resulta en síntomas= 3 Disnea de grandes esfuerzos, ligera limitación de actividad física, normal en reposo, actividad física normal induce fatiga, palpitaciones, disnea o angina= 2 Sin disnea, fatiga ni palpitaciones, sin limitación ante la actividad física=1	Cualitativa Ordinal NYHA 1,2,3,4
Diabetes Mellitus		Diagnóstico de DM	Pacientes con glucemia mayor de 126 mg/dl en ayunas	Cualitativa nominal 0=ausente 1=presente
Sobrepeso		Diagnóstico de sobrepeso	IMC entre 26 y 29.9	Cuantitativa discreta Peso (Kg)/ altura ² (m ²)
Obesidad		Diagnóstico de obesidad	IMC mayor de 30	Cuantitativa discreta Peso (Kg)/ altura ² (m ²)
KARNOFSKY	Escala funcional de autocuidado	Se elige el valor correspondiente a cada paciente y en cada visita de acuerdo a los valores de la escala.	Cualitativa Ordinal	Percentage
ANÁLISIS INMUNOLÓGICO	TNF α	Mediadores inflamatorios (Citocinas) del plasma	Ensayo inmunométrico por técnica enzimática y densitometría óptica.	Cuantitativa Continua Cifra equivalente en pg/mL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar. Para el análisis estadístico utilizamos el programa SSPS versión 10. Se realizó un análisis general de frecuencias y descriptivo de las características demográficas, manifestaciones (clase funcional de la NYHA), hallazgos ecocardiográficos, resultados del catecolaminas, troponina T, endotelina, péptido natriurético. La variable dependiente (concentración de $TNF\alpha$) fue analizada con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene mostrando una $p=0.2$ y $p=0.278$ respectivamente, por lo que los valores se distribuyen de forma normal con homogeneidad de varianzas. Se utilizaron prueba paramétricas de T de Student, ANOVA y Tukey, así como regresión lineal para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y Kruskal Wallis. Se calculó las razones de prevalencia así como los intervalos de confianza al 95%. Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para aquellas variables que fueron significativas en el análisis univariado. Se considero como significativo una $p<0.05$ con una curva de dos colas.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Los pacientes fueron informados de la naturaleza del estudio y tuvieron la libertad de decidir si deseaban participar en él o no; leyeron y firmaron una hoja informativa con consentimiento informado (anexo1). Este estudio es la parte inicial de un protocolo donde los pacientes se encuentran recibiendo talidomida, un inhibidor de la producción de $TNF\alpha$, dicho protocolo fue aceptado por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, la carta de aceptación se anexa al final de la tesis (Anexo 2). Los pacientes pagaron los estudios realizados para la evaluación de rutina de su enfermedad (ecocardiograma, niveles de catecolaminas, endotelina, péptido natriurético auricular).

RESULTADOS

Las características de los pacientes con insuficiencia cardiaca y los sujetos sanos se presentan en la tabla 1. No existieron diferencias en la edad, sexo, obesidad, IMC, índice tabáquico ni alcoholismo, entre los pacientes y los controles.

Ninguno de los pacientes que se incluyeron en el estudio presentaron una clase funcional IV, en la tabla 2 se muestran las características demográficas, factores confusionales, parámetros ecocardiográficos y bioquímicos de los pacientes con insuficiencia cardiaca según su clase funcional. Los pacientes con clase funcional I tuvieron una mayor fracción de expulsión, fracción de acortamiento, dilatación de aurícula izquierda y escala de movilidad estadísticamente significativa, con respecto a los pacientes con clase funcional II y III, sin embargo no existieron diferencias entre los pacientes clase funcional II y III. En el resto de las variables no existieron diferencias estadísticas entre los tres grupos.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca independientemente de su clase funcional o características ecocardiográficas mostraron niveles más elevados de $TNF\alpha$ que los sujetos controles (5.5 ± 0.2 contra 6.38 ± 0.2 pg/ml) con una $p=0.02$ (Ver figura 2). Los pacientes con clase funcional I tuvieron una menor concentración de $TNF\alpha$ sérico que los pacientes con clase funcional II y III ($p=0.07$ y $p=0.0001$ respectivamente), sin embargo no existieron diferencias significativas entre los pacientes con clase funcional II y III ($p=0.78$) (Ver figura 3).

En el análisis univariado entre las concentraciones de TNF y las características clínicas de los pacientes con IC se muestra en la tabla 3. Ni las diferencias de sexo, ni antecedente de alcoholismo, cardiopatía dilatada o isquémica, ni el padecer obesidad, sobrepeso, DM, HAS o IRC fueron factores que modificaron los niveles de $TNF\alpha$.

El análisis de regresión lineal se muestra en la tabla 4. Las concentraciones de TNF mostraron una correlación significativa con la fracción de expulsión con una $p<0.001$

(Fig. 4), fracción de acortamiento con una $p < 0.0001$ (Fig. 5), niveles de epinefrina con una $p = 0.05$ (Fig. 6) y niveles de troponina T con una $p = 0.01$ (Fig. 7).

Se realizó el análisis multivariado donde se mostró que las únicas variables que se asocian a mayor concentración de $TNF\alpha$ son una menor la fracción de expulsión ($p = 0.049$) y un deterioro de su clase funcional ($p = 0.05$).

Los pacientes con $TNF\alpha$ alto (> 6.0 pg/ml que fue la mediana de la concentración de $TNF\alpha$ en los pacientes con IC) presentaron mayores niveles de epinefrina ($p = 0.03$), norepinefrina ($p = 0.05$), así como menor porcentaje de fracción de expulsión ($p = 0.0001$), fracción de acortamiento ($p = 0.003$) y mayor dilatación diastólica de ventrículo izquierdo ($p = 0.022$) que aquellos pacientes con $TNF\alpha$ bajo (Ver tabla 6). Los pacientes con IC y concentraciones altas del $TNF\alpha$ mostraron tiene 24.3 [IC95% 2.72-217] veces más probabilidades de tener una clase funcional igual o mayor de 2, así como 42 [IC 95% 4.35-405.4] veces más probable de tener una fracción de expulsión menor del 40 % y 22.7 [IC 95% 3.5-145.8] veces más probabilidades de tener una fracción de acortamiento menor del 20 % (Tabla 7).

DISCUSION

La administración sistémica de $TNF\alpha$ aún a concentraciones comparables a aquéllas encontradas en la circulación de pacientes con IC han inducido cardiomiopatía dilatada en modelos animales (Bozkurt et al 1998). Esto pudiera ser consecuencia de múltiples efectos como desacoplamiento de la señal β adrenérgica (Gulick et al 1989), incremento en el óxido nítrico cardiaco (Simmons 1992), alteraciones en la homeostasis intracelular del calcio (Goldhaber et al 1996) y producción de especies reactivas de oxígeno con activación secundaria del factor nuclear de transcripción kappa B (Slingal et al 1998).

Nosotros encontramos un aumento en los valores plasmáticos de $TNF\alpha$ en pacientes con IC con una relación directa al deterioro de clase funcional y función cardiaca (fracción de expulsión). Los niveles de esta citocina fueron elevados principalmente en pacientes con clase funcional avanzada, ya que pacientes con una clase I de la NYHA no tuvieron diferencias entre la concentración del $TNF\alpha$ entre los sujetos control. Nuestro trabajo no incluyó pacientes con IC con una clase funcional de NYHA IV, lo cual limita las conclusiones, sin embargo encontramos diferencias importantes en los pacientes con NYHA II y III. Parece que estos mediadores inflamatorios pueden dar información pronóstica importante en pacientes con IC. Los valores de $TNF\alpha$ que nosotros obtuvimos tienen un rango de 3 a 9 pg/ml con una mediana de 6.0 pg/ml. El estudio SOLVD encontró que los pacientes con niveles de bajos $TNF\alpha$ (menores de 6.5 pg/ml) tenían mejor pronóstico que los pacientes con niveles más altos (Torre-Amione 1996). Otros estudios de pacientes con IC demostraron que los niveles circulantes de $TNF\alpha$ e IL6 y los receptores solubles de TNF fueron predictores independientes de mortalidad en pacientes con ICC avanzada (Conh et al 1998, Deswal et al 2001). Estos datos clínicos apoyan la noción de que los niveles elevados de citocinas en pacientes con IC no sólo son un epifenómeno, sino que pueden reflejar mecanismos fisiopatogénicos en estos pacientes. La síntesis de TNF pudiera estar incrementada no sólo por la dilatación diastólica de ventrículo izquierdo, sino también por la hipoxia y la

isquemia del miocardio. La importancia relativa de los estímulos para la producción de citocinas en varias formas de IC todavía es incierta.

Nosotros no encontramos diferencias entre la elevación de $TNF\alpha$ y la causa de la IC, debido posiblemente a que esta probable activación inmune persistente represente una vía patogénica final común en este padecimiento. La autoinmunidad y varios microorganismos pueden jugar un papel patogénico en varios subgrupos de cardiomiopatía dilatada idiopática (CDI), y esos mecanismos pueden promover claramente elevación de niveles de citocinas en IC. Sin embargo, la elevación de citocinas no es exclusiva de CDI, ya que se encuentra también en cardiopatía isquémica. La infección con ciertos microorganismos (*Chlamydia pneumoniae* y citomegalovirus) podría estar involucrada en la patogénesis de la aterosclerosis (Becker et al 2001). La elevación de niveles de citocinas parece ocurrir en IC independientemente de infección crónica, y otros factores pueden llevar a una respuesta inflamatoria exagerada en esos pacientes. Actualmente, en la clínica de insuficiencia cardiaca nosotros estamos determinando polimorfismos de TNF los cuales podrían estar en relación con una respuesta exagerada y un mayor daño miocárdico que pudiera predisponer a estos pacientes a un desarrollo agresivo de la falla cardiaca.

El colesterol LDL puede incrementar la expresión de citocinas (IL-1beta, TNFalfa, IL-6 e IL-8) en células endoteliales y monocitos, y estos mecanismos pueden ser particularmente importantes en falla cardiaca secundaria a enfermedad coronaria [39]. Sin embargo en nuestro estudio los niveles de colesterol total no presentaron relación con las concentraciones de $TNF\alpha$.

Hay pocos datos sobre la manera en que los tratamientos tradicionales influyen la activación inmune persistente que ocurre en IC. Tanto en modelos animales como en estudios clínicos el tratamiento con bloqueadores AT1 e IECA, disminuyeron los niveles de $TNF\alpha$, lo cual puede ser un efecto benéfico sobre la mortalidad en pacientes. De manera interesante, otros investigadores han reportado que los IECAs pueden prevenir la activación del factor nuclear kappa B y la expresión de MCP-1, así como reducir la

infiltración de macrófagos en aterosclerosis experimental y clínica (Hernandez-Presa et al 1997, Soejima et al 1999). Así, es posible que uno de los mecanismos importantes "antihipertrofia" de los IECAs pudiera ser una reducción en los niveles de TNF α .

Varios estudios han mostrado que la estimulación β adrenérgica puede modular la producción de citocinas en varios subtipos de linfocitos y monocitos (Maisel et al 1991). En nuestro estudio demostramos una relación directa entre los niveles de TNF α y epinefrina, pero no otras catecolaminas. En ratas, la activación adrenérgica puede incrementar la expresión miocárdica de citocinas inflamatorias como TNF α e IL-1, lo cual pudo reducirse con metoprolol (Prabhu et al 2000). Esto podría ser diferente en pacientes con IC. El tratamiento a largo plazo con metoprolol no tuvo efecto significativo en niveles de citocinas al compararlo con placebo en pacientes con IC. Todavía no se ha determinado si el bloqueo no selectivo de β receptores o la combinación de bloqueo α y β con carvedilol altera la red de citocinas.

Nuestros resultados pudieran sugerir que el bloqueo del TNF α , pudiera representar una estrategia terapéutica atractiva. Aunque el tratamiento tradicional puede tener algunos efectos inmunomoduladores, la activación inmune persistente en pacientes con IC parece generalmente no modificarse por este tratamiento. Recientemente, han emergido varias formas de tratamiento anticitocinas e inmunomodulador adicional a la terapia convencional como etanercept o pentoxifilina (Deswal et al 1999, Bozkurt et al 2001, Skudicky et al 2001, Gullestad et al 2001). Actualmente nosotros realizamos un estudio experimental en pacientes con IC con clase funcional II, III y IV, de la clínica de insuficiencia cardíaca de nuestro instituto, administrando talidomida, un conocido inhibidor de la síntesis de TNF α , (Calabrese 2000, Corral LG & Kaplan G 1999).

REFERÊNCIAS

- Arrieta O, Rodríguez-Reyna TS, Sotelo J. **Pharmacological treatment of septic shock.** *Exp Opin Ther Patents* 2000, 10: 601-622
- Aukrust P, Ueland T, Lien E. **Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.** *Am J Cardiol* 1999, 83: 376-382.
- Becker AE, de Boer OJ, van Der Wal AC. **The role of inflammation and infection in coronary artery disease.** *Ann Rev Med* 2001, 52: 289-297.
- Beutler B, van Huffel C. **Unraveling function in the TNF ligand and receptor families.** *Science* 1994, 264: 667-668.
- Binder C, Schultz M, Hiddeman W, Oellerich M. **Induction of inducible nitric synthase is an essential part of tumor necrosis factor- α induce apoptosis in MCF-7 and other epithelial tumor cells.** *Lab Invest* 1999, 79: 1703-1712.
- Birks EJ, Owen VJ, Bruton PB, Bishop AE, Banner NF, Khaghani A, Polak JM, Yacoub MH. **Tumor necrosis factor α is expressed in donor heart and predicts right ventricular failure after human heart transplantation.** *Circulation* 2000, 102 (3): 326-31.
- Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Michael LH, Didenko V, Hornsby PJ, Seta Y, Oral H, Spinale FG, Mann DL. **Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis Factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats.** *Circulation* 1998, 97: 1382-1391.
- Bozkurt B, Torre-Amione, Smith Warren M, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, Mann DL. **Results of targeted antitumor necrosis factor therapy with etanercept in patients with advanced heart failure.** *Circulation* 2001, 103: 1044-1047.
- Braunwald E, Bristow MR. **Congestive Heart Failure: Fifty years of Progress.** *Circulation* 2000, 102: IV-14-IV23.
- Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R. **Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor.** *Circulation* 1998, 97: 1375-1381.

Calabrese L, Fleischer AB. **Thalidomide: Current and Potential Clinical Applications.** Am J Med 2000; 108:487-495.

Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkmann WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, et al. **Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic heart failure. Results of a Veterans Administration cooperative study.** N Engl J Med 1986, 314: 1547-1552.

Cohn JN, Golstein SO, Greenberg BH, Lorell BH, Bourge RC, Jaski BE, Gottlieb SO, Mc Grew F III, DeMets DL, White BG. **A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure.** N Engl J Med 1998, 339: 1810-1816.

The CONSENSUS Trial Study Group. **Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure.** N Engl J Med 1987, 316: 1429-1435.

Corral LG, Kaplan G. **Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues.** Ann Rheum Dis 1999, 58 Supp 1: 107-113

Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariliti-Eiswirth S, Hayes FA, Blossch C, Mann DL. **Safety and efficacy of soluble p75 tumor necrosis factor receptor in patients with advanced heart failure.** Circulation 1999, 99: 3224-3226.

Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. **Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial.** Circulation 2001, 103: 2055-2059.

Devaux B, Scholz D, Hirche A, Klovekorn WP, Schaper J. **Upregulation of cell adhesion molecules and the presence of low grade inflammation in human chronic heart failure.** Eur Heart J 1997, 18: 470-479.

Dibbs Z, Kurrelmeyer K, Kalra D. **Cytokines in heart failure: pathogenic mechanisms and potential treatment.** Proc Assoc Am Physicians 1999, 111: 423-428.

Dibbs Z, Thornby J, White BG, Mann DL. **Natural variability of circulating cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials.** J Am Coll Cardiol 1999, 33: 1935-1942.

Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, Mc Tiernan C. **The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure.** J Am Coll Cardiol 2000, 35 (3): 537-44.

Ferrari R. **Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine.** Cardiovasc Res 1998, 37:554-559.

Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. **Negative inotropic effect of cytokines on the heart mediated by nitric oxide.** Science 1992, 257: 387-389.

Goldhaber JI, Kim KH, Natterson PD, Lawrence T, Yang P, Weiss JN. **Effects of TNF-alpha on [Ca²⁺]_i and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes.** Am J Physiol 1996, 271: H1449-H1455.

Grady KL, Dracup K, Kennedy G, Moser DK, Piano M, Stevenson LW, Young JB. **Team Management of patients with heart failure.** Circulation 2000, 102: 2443-2456.

Gulick TS, Chung MK, Pieper SJ, Lange LG. **Interleukin-1 and tumor necrosis factor cardiac myocyte β -adrenergic responsiveness.** Proc Natl Acad Sci USA 1989, 86: 6753-6757.

Hernandez-Presa M, Bustos C, Ortega M, Tunon J, Renedo G, Ruiz-Egido J. **Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of accelerated atherosclerosis.** Circulation 1997, 95, 1532-1541.

Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzon A, Vooletich MT, Farmer JA, Torre-Amione G. **Tumor necrosis factor-alpha: a mediator of disease progression in the failing human heart.** Chest 1999, 115: 1170-1174.

Hetts SW. **To die or not to die. An overview of apoptosis and its role in disease.** JAMA 1998, 279:300-307.

Kapadia S, Oral H, Lee J, Taffet GE, Mann D. **Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alfa gene and protein expression in adult feline myocardium.** Cir Res 1997, 81: 187-195.

Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Dietmar G, Comstock V, Glembotski CC, Quintana P, Sabbadini RA. **Tumor Necrosis Factor Alfa-induced apoptosis in cardiac Myocytes: Involvement of the Sphingolip Signaling Cascade in Cardiac Cell Death.** J Clin Invest 1996, 98: 2854-2865.

Kubota T, Bounoutas GS, Miyagishima M, Kadokami T, Sanders VJ, Bruto C, Robbins PD, Mc Tiernan CF, Feldman AM. **Soluble tumor necrosis factor receptor abrogates myocardial inflammation but not hypertrophy in cytokine-induced cardiomyopathy.** *Circulation* 2000, 101 (21):2518-2525.

Levine B, Kalman J, Mayer I, Filitt HM, Packer M. **Elevated circulation levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure.** *N Engl J Med* 1990, 323:236-241.

Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, Feldman AM. **Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy.** *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97: 12746-12751.

López-Talavera JC, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. **Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decrease nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats.** *Hepatology* 1996, 23: 1616-1621.

Maisel AS, Murray D, Lotz M, Rearden A, Irwin M, Michel MC. **Propranolol treatment affects parameters of human immunity.** *Immunopharmacology* 1991, 22: 157-164.

Medzhitov R, Janeway C Jr. **Innate immunity.** *N Engl J Med* 2000, 343: 338-344.

MERITH-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.

Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nital JA. **Apoptosis in the failing human heart.** *N Engl J Med* 1997, 1131-1141.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaige A, Perez A, Palensky J, Wittes J. **The effect of spirolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.** *N Engl J Med* 1999, 341: 709-717.

Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. **Beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling.** *Circulation* 2000, 101: 2103-2109.

Schrier RW, Abraham WT. **Hormones and Hemodynamics in heart failure.** *N Engl J Med* 1999, 341: 577-585.

Sharma R, Coats AJ, Anker SD. **The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokine, nitric oxide and endothelin-1.** *Int J Cardiol* 2000, 72(2): 175-86.

Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. **The role of oxidative stress in the genesis of heart disease.** *Cardiovasc Res* 1998, 40: 426-432.

Skudick D, Bergmann A, Silwa K, Candy G, Sareli P. **Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol.** *Circulation* 2001, 103: 1083-1088.

Soejima H, Ogawa H, Yasue H, Kaikita K, Takazoe K, Nishiyama K, Miyamoto S, Yoshimura M, Kugiyama K, Tsuji I. **Angiotensin-Converting enzyme inhibitor reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction.** *J Am Coll Cardiol* 1999, 34: 983-988.

Sotelo J, Guevara P, Reyes S, Arrieta O. **Interstitial quinacrine for elimination of abnormal tissue; therapy of experimental glioma.** *Surgery* 2000, 128: 439-446.

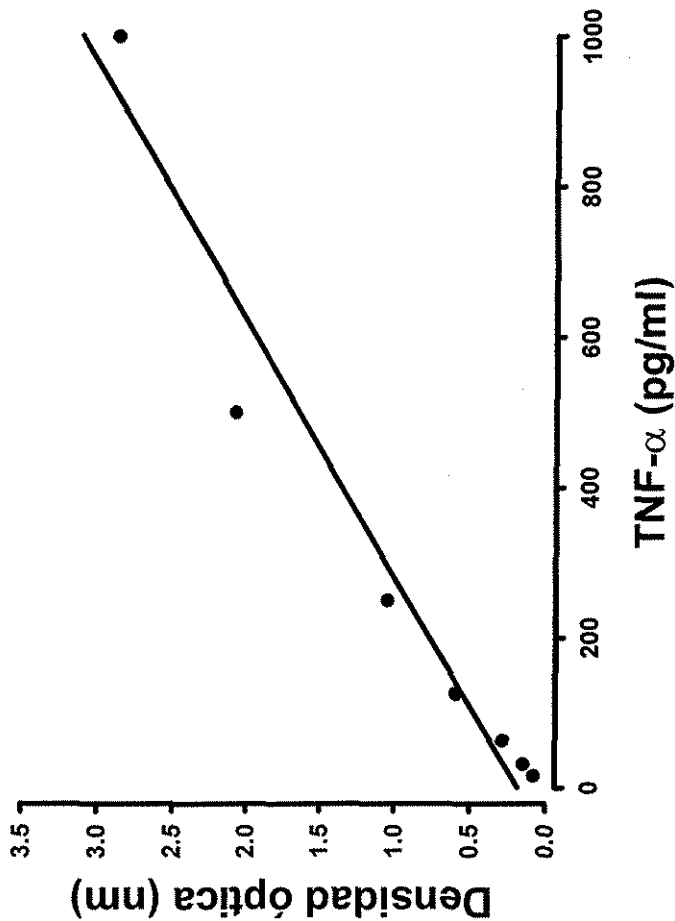
Starling RC. **The heart failure pandemic: changing patterns, costs, and treatment strategies.** *Clav Clin J Med* 1998, 65: 351-358

Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. **Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD).** *J Am Coll Cardiol* 1996, 27: 1201-1206.

Torre-Amione G, Vooletich MT, Farmer JA. **Role of tumour necrosis factor- α in the progression of heart failure: therapeutic implications.** *Drugs* 2000, 59 (4):745-51.

Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, McIntyre BW, Entman M, Mann DL. **Tumor necrosis factor- α provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes.** *Circulation* 1997, 95: 1247-1252.

Curva de control de la técnica de ELISA para TNF- α en suero

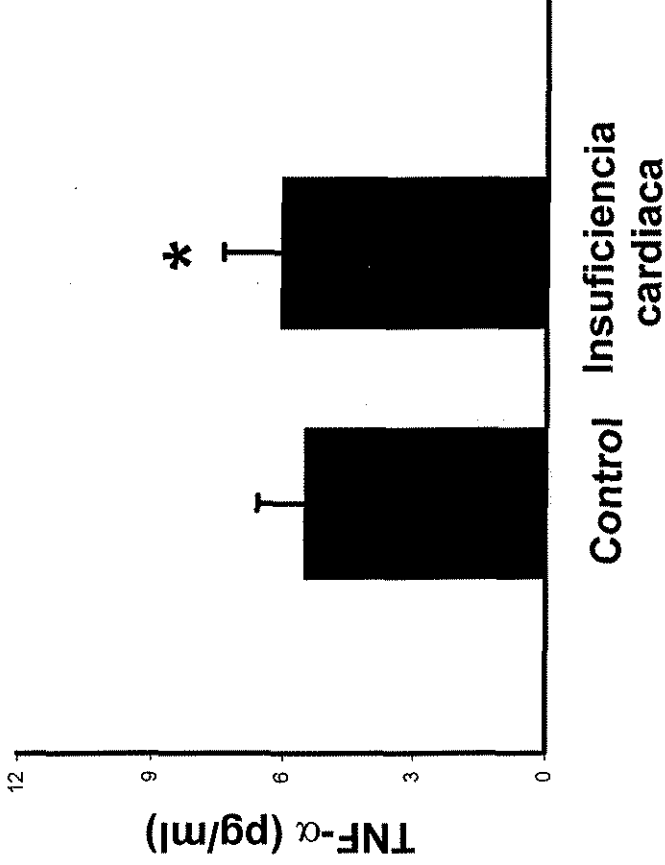


$R = 0.099$
 $p < 0.0001$

Figura 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

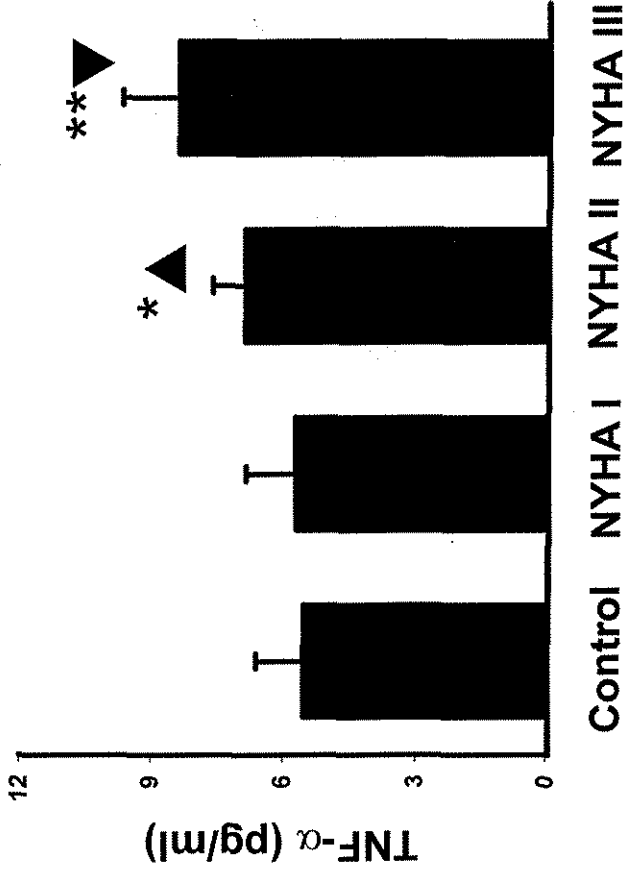
Concentración de TNF- α en pacientes con insuficiencia cardiaca y control



* p = 0.02

Figura 2

Concentración de TNF- α en suero de pacientes con insuficiencia cardiaca de acuerdo a la escala de la NYHA

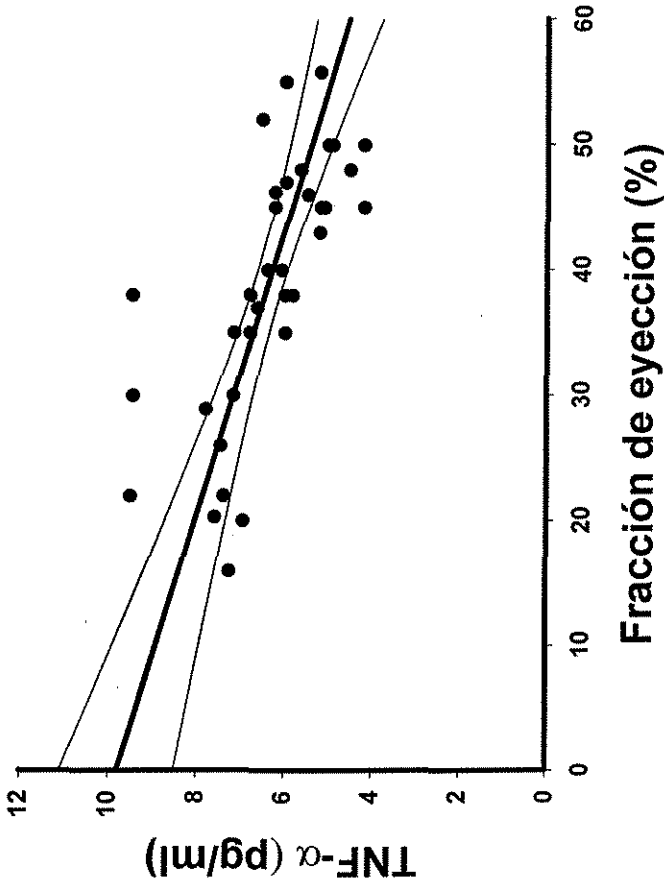


* p = 0.007 vs control
** p = 0.0001 vs control
▲ p = 0.25 vs NYHA I
▼ p = 0.0001 vs NYHA I

Figura 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

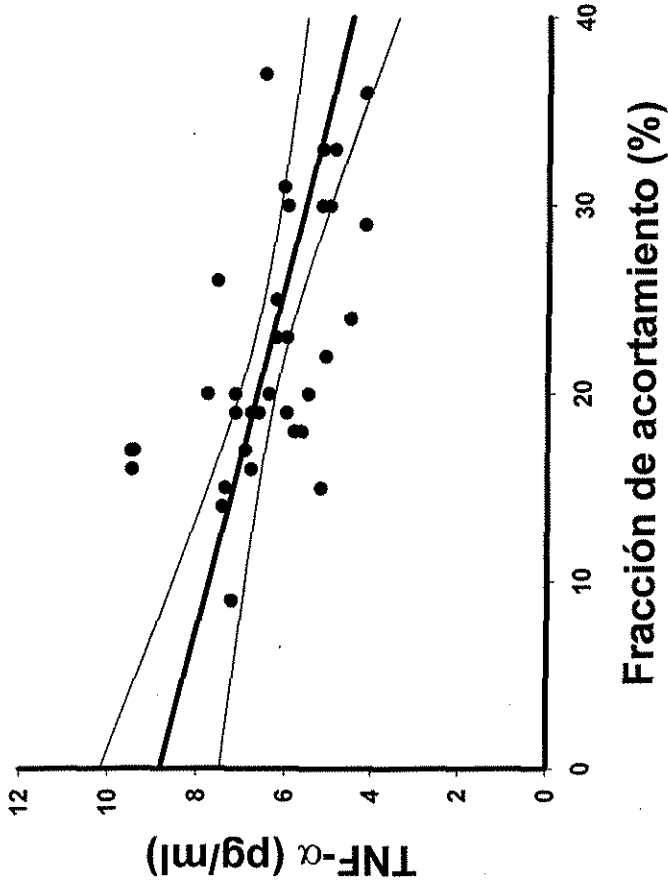
Concentración de TNF- α en suero y fracción de eyección en pacientes con insuficiencia cardiaca



R = 0.690
p < 0.0001

Figura 4

Concentración de TNF- α en suero y fracción de acortamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca

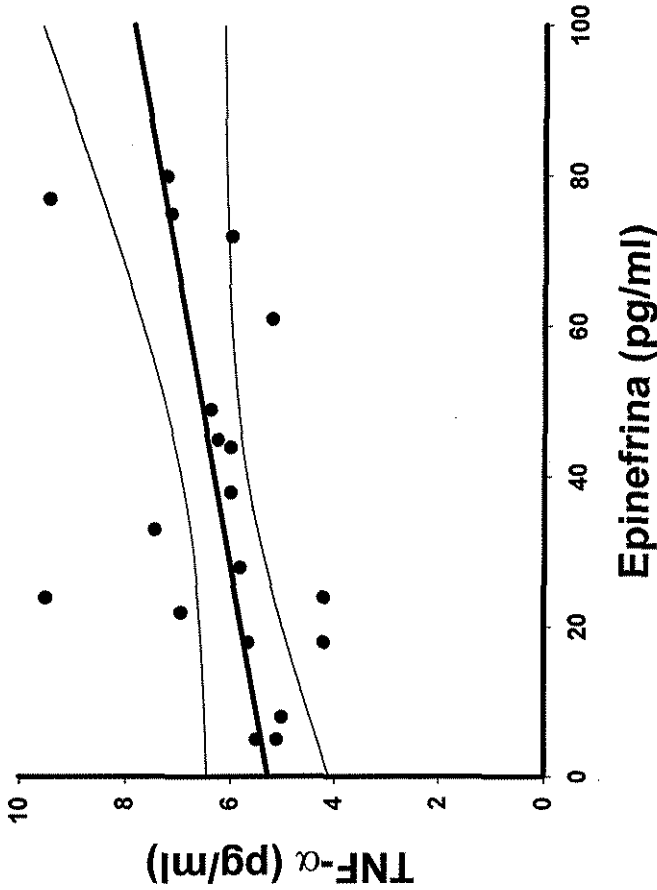


$R = 0.577$
 $p < 0.0001$

Figura 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

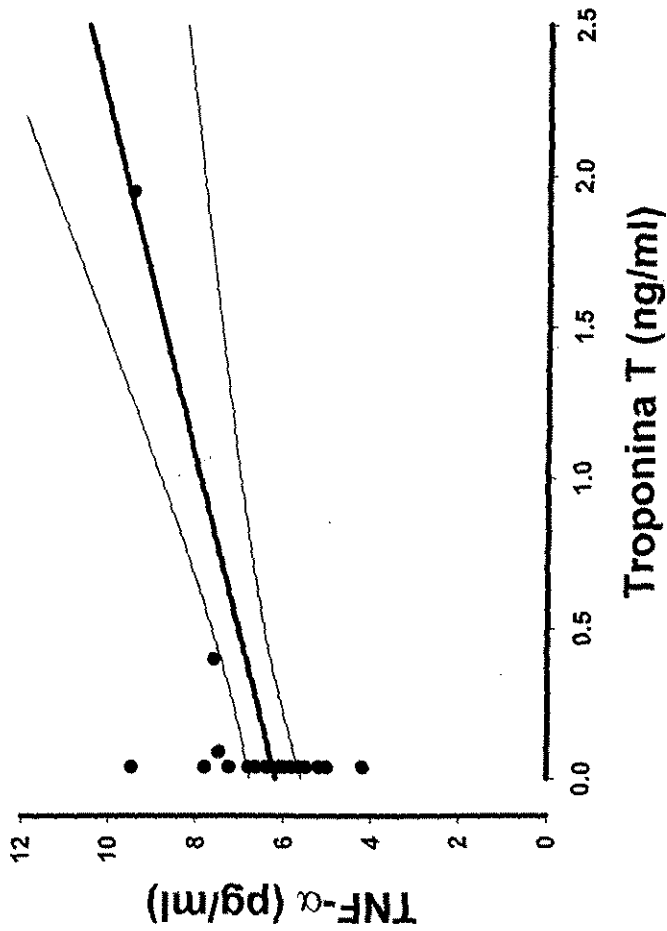
Concentración de TNF- α y epinefrina en suero de pacientes con insuficiencia cardiaca



$R = 0.0445$
 $p < 0.05$

Figura 6

Concentración de TNF- α y troponina-T en suero de pacientes con insuficiencia cardiaca



R = 0.533
p < 0.01

Figura 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1 **Características demográficas de los pacientes con insuficiencia cardiaca y controles**

	Control	Insuficiencia Cardiaca	Total	p
Edad (años)	56 ± 10	60 ± 17	58	0.558
Sexo (%)				
(F/19)	58	42	50	0.393
(M/35)	46	54	50	0.393
IMC	25 ± 3	24 ± 4	25	0.08
Obesidad (%)	16	9	12	0.467
Alcoholismo (%)	21	22	21	0.945

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2 Características de pacientes con Insuficiencia cardiaca y clase funcional de la NYHA

	Clase Funcional				p
	I	II	III	Total	
	(n=20)	(n=11)	(n=4)	(n=35)	
Edad (años)	55 ± 18	65 ± 14	62 ± 16	59	0.334
Sexo (%)					
	(F/19)	64	50	54	0.334
	(M/16)	36	50	46	
IT	9.1 ± 18.4	10.3 ± 17.4	8.5 ± 13.8	9.4 ± 17.1	0.98
Alcoholismo (%)	30 ± 4.7	11 ± 3.3	0	21 ± 4.2	0.522
Tiempo de evolución (meses)	14 ± 3	12 ± 4	7 ± 4	12 ± 2	0.637
DM (%)	50	82	50	60	0.213
HAS (%)	55	55	50	54 ± 5	0.984
IRC (%)	15	15	25	20 ± 4	0.699
Sobrepeso (%)	35 ± 5	30 ± 5	25 ± 5	32 ± 5	0.912
Obesidad (%)	16	16	0	12	0.308
IMC	25 ± 4	23 ± 3	23 ± 4	25 ± 4	0.147
Dep Cr (ml/min)	79 ± 34	59 ± 37	50 ± 23	70 ± 36	0.27
Catecolaminas					
totales	706 ± 485	1032 ± 400	667 ± 150	796 ± 150	0.648
Epinefrina	34 ± 24	52 ± 25	24 ± 10	39 ± 6	0.358
Norepinefrina	513 ± 312	853 ± 716	626 ± 230	608 ± 450	0.378
Dopamina	59 ± 39	25 ± 8	17 ± 8	48 ± 27	0.851
Colesterol (mg/dL)	184 ± 38	196 ± 58	204 ± 83	190 ± 48	0.711
Triglicéridos (mg/dL)	163 ± 26	205 ± 67	179 ± 42	179 ± 26	0.791
Endotelina (pg/ml)	7 ± 4	7 ± 3	5 ± 2	7 ± 3	0.828
Troponina T (pg/ml)	0.04 ± 2E-18	0.09 ± 1E-18	1.95 ± 1E-18	0.2 ± 9E-02	0.0001
Cardiopatía					
Dilatada (%)	45	55	25	46	0.613
Isquémica (%)	65	37	50	54	0.315
Ecocardiografía					
FE (%)	45 ± 7	31 ± 9	29 ± 8	23 ± 10	0.0001 *
FAC (%)	27 ± 6	18 ± 5	17 ± 2	23 ± 7	0.0001*
DAI	40 ± 5	43 ± 6	49 ± 12	42 ± 7	0.035*
DdVI	47 ± 6	54 ± 14	49 ± 9	50 ± 10	0.196
TRIVI	106 ± 19	94 ± 22	125 ± 17	104 ± 21	0.09
ScMov	7 ± 4	11 ± 4	10 ± 6	8 ± 5	0.5

* cuando se compara con las clases I y II de la escala de la NYHA

IT: índice tabaquito, DM: diabetes melitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, IRC: insuficiencia renal crónica, IMC: índice de masa corporal, Dep Cr: depuración de creatinina, FE: fracción de eyección, FAC: fracción de acortamiento, DAI: diámetro de la aurícula izquierda ,

Tabla 3

**Concentración de TNF- α en
pacientes con Insuficiencia Cardíaca**

	TNF- α	p
Sexo		
(F)	6.117 \pm 1.62	
(M)	6.054 \pm 0.96	8.65
Alcoholismo		
Si	6.27 \pm 1.271	
No	6.15 \pm 1.836	0.841
DM		
Si	6.43 \pm 1.4	
No	6.31 \pm 1.33	0.799
HAS		
Si	6.62 \pm 1.23	
No	6.1 \pm 1.48	0.281
IRC		
Si	6.87 \pm 1.426	
No	6.2693 \pm 1.3389	0.301
Obesidad		
Si	5.916 \pm 0.38	
No	6.4183 \pm 1.455	0.561
Sobrepeso		
Si	6.57 \pm 1.4549	
No	6.07 \pm 1.299	0.324
Cardiopatía		
Dilatada		
Si	6.36 \pm 1.27	
No	6.4134 \pm 1.46	0.913
Isquémica		
Si	6.49 \pm 1.596	
No	6.2706 \pm 1.04	0.641

DM: diabetes melitus, HAS: hipertensión arterial sistémica,
IRC: insuficiencia renal crónica.

36

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4 Análisis de regresión lineal entre el TNF-a y cvaracterísticas clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas de pacientes con insuficiencia cardiaca

	R	p
Edad	0.178	0.305
Tiempo de Evolución	0.14	0.554
IMC	0.152	0.399
Dep Cr	0.228	0.252
Epinefrina	0.445	0.05
Norepinefrina	0.21	0.389
Dopamina	0.31	0.196
Catecolaminas totales	0.065	0.826
Endotelina	0.306	0.178
Tropinina T	0.533	0.015
Colesterol	0.038	0.279
Triglicéridos	0.238	0.205
Ecocardiografía		
FE	0.69	0.0001
FAC	0.577	0.0001
DAI	0.216	0.221
DdVI	0.114	0.519
TRIVI	0.085	0.672
ScMOV	0.332	0.55

IMC: índice de masa corporal, Dep Cr: depuración de creatinina, FE: fracción de eyección, FAC: fracción de acortamiento, DAI: diámetro de la aurícula izquierda, DdVI: diámetro del ventrículo izquierdo, TRIVI: , ScMov: escala de movimiento.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

37

Tabla 5

Análisis Univariado y multivariado de hallazgos ecocardiográficos y bioquímicos que fueron estadísticamente significativos con el TNF- α en pacientes con insuficiencia cardiaca

	Análisis Univariado	Análisis Multivariado
	p	p
FE	0.0001	0.049
FAC	0.0001	1.498
ScMov	0.05	0.911
NYHA	0.0001	0.05
Epinefrina	0.56	0.87
Troponina T	0.015	0.75

Tabla 6

Concentración de catecolaminas y hallazgos ecocardiográficos en pacientes con TNF- α alto y bajo

	TNF- α			p
	Alto	Bajo	Total	
Epinefrina	56 \pm 24.9	30 \pm 21	38 \pm 25	0.03
Norepinefrina	889 \pm 647	478 \pm 267	608 \pm 450	0.055
Ecocardiografía				
FE (%)	30 \pm 10	45.4 \pm 5.5	39 \pm 11	0.0001
FAC (%)	19 \pm 6	26 \pm 6.2	23 \pm 7	0.003
DdVI	51 \pm 13	48 \pm 6	50 \pm 10	0.022
TRIVI	94 \pm 18	112 \pm 20	104 \pm 21	0.027

Tabla 7 Asociación entre concentraciones mayores de 6 pg/mL de TNF- α * en pacientes con Insuficiencia Cardíaca

	Razón de Prevalencia	IC 95%	p
NYHA			
(>2)	24.3	2.72 - 217	0.001
Sexo (F)	1.36	0.46 - 4.04	0.782
Alcoholismo	1.548	0.4 - 5.9	
DM	0.615	0.157 - 2.419	0.511
HAS	0.583	0.151 - 2.256	0.506
IRC	2.06	0.385 - 11.035	0.43
Obesidad	0.85	0.7 - 1.02	0.261
Sobrepeso	0.227	0.39- 1335	0.129
FE < 40%**	42	4.35-405.4	0.0001
FAC < 20%**	22.75	3.5-145.802	0.0001
ScMov > 9.5**	0.267	0.6-1.153	0.092
Cardiopatía			
Dilatada	0.667	0.172-2.58	0.734
Isquémica	0.359	0.09-1.43	0.182

* Valores por arriba de la mediana

** Valores por debajo de la mediana

Hoja de informe al paciente para participar en el estudio.

TÍTULO DEL ESTUDIO:

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (TNF α), DESEQUILIBRIO GENÉTICO DEL GEN TNF α CON EL HLA-B Y HLA-DR Y EFECTOS DE LA INHIBICIÓN DEL TNF α CON TALIDOMIDA, EN LA PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

Estimado paciente, usted padece una enfermedad llamada Insuficiencia Cardíaca, que consiste en la disminución de la capacidad de su corazón de funcionar adecuadamente. En el servicio de Cardiología estamos realizando un estudio encaminado a buscar nuevos tratamientos efectivos contra la Insuficiencia Cardíaca y es nuestro deseo que usted participe en el mismo, ya que podría mejorar la función de su corazón y, con ello, su calidad de vida a corto y largo plazo, disminuyendo el número de hospitalizaciones y días de estancia hospitalaria. Es necesario explicarle algunos aspectos importantes de este estudio.

Se trata de un estudio en el que se le administrará un fármaco o un placebo (pastilla sin medicamento) para evaluar la efectividad del fármaco en la mejoría de la insuficiencia cardíaca y compararlo contra el placebo.

Se le realizarán estudios ecocardiográficos para evaluar la función de su corazón según sean necesarios y estudios de sangre al iniciar y terminar el estudio. El fármaco que se utilizará, ha sido aprobado y usado previamente en pacientes con otras enfermedades. Como cualquier otro medicamento, en algunos pacientes puede provocar efectos secundarios adversos, por lo cual le pedimos ponga atención en caso de presentarlos y nos lo haga saber oportunamente. En caso de presentar algún efecto adverso secundario al tratamiento, podrá recibir atención médica en el Instituto, deberá acudir al servicio de Cardiología y contactar a cualquiera de los médicos participantes en el estudio: los doctores Arturo Orea Tejeda, Oscar Arrieta Rodríguez (radio 56-29-98-00, clave 236077) y Tatiana Sofía Rodríguez Reyna (radio 52-30-30-30, clave 29605).

Los efectos adversos que pueden presentarse con el uso de la talidomida son: disminución en la sensibilidad debido a neuropatía; constipación, mareo, hinchazón, dolor de cabeza, sueño, disminución de los leucocitos en la sangre (células de la defensa), comezón, boca seca, disminución del deseo sexual, náusea, ardor en la boca del estómago y alergia. **Usted NO debe tomar este medicamento si está o es posible que esté embarazada.**

Usted continuará tomando el tratamiento que lleva hasta ahora de manera regular y seguirá acudiendo a sus consultas programadas en el Instituto. Además, estaremos disponibles en caso de que le surja cualquier duda respecto al medicamento del protocolo.

41

Es importante que usted sepa que la información que nosotros obtengamos en el estudio, así como su participación en el mismo, es completamente anónima y confidencial; usted participará voluntariamente y puede retirarse del estudio si usted lo desea, en cualquier momento. Asimismo, podría salir del estudio en caso de que los investigadores determinen que el tratamiento le está produciendo un efecto adverso importante. **El abandonar el estudio no lo excluirá de su atención médica en el Instituto ni será penalizado de ninguna manera.**

El Investigador encargado de este estudio es el Dr. Arturo Orea Tejeda, médico adscrito al servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Tel. 55-73-12-00. Ext. 5050.

Recibí y leí (nombre y firma de paciente): _____

Carta de consentimiento informado.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (TNF α), DESEQUILIBRIO GENÉTICO DEL GEN TNF α CON EL HLA-B Y HLA-DR Y EFECTOS DE LA INHIBICIÓN DEL TNF α CON TALIDOMIDA, EN LA PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

Por este conducto autorizo a los médicos encargados del protocolo titulado **POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (TNF α), DESEQUILIBRIO GENÉTICO DEL GEN TNF α CON EL HLA-B Y HLA-DR Y EFECTOS DE LA INHIBICIÓN DEL TNF α CON TALIDOMIDA, EN LA PROGRESIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA**, para que me incluyan como sujeto participante en dicho estudio.

Consigno que he recibido y leído un documento con información clara acerca del protocolo, que se han aclarado todas mis dudas al respecto, que conozco la naturaleza del estudio, los beneficios que puedo obtener del mismo, así como los riesgos a los que me expongo. Es de mi conocimiento que es posible que sea asignado al grupo que recibirá placebo.

He aceptado voluntariamente participar en dicho estudio; sé que los datos obtenidos con la investigación son confidenciales y que puedo abandonar el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte mi atención médica en el Instituto.

En caso de presentar algún efecto secundario al medicamento administrado, seré atendido en el Instituto y asumiré los costos derivados de dicha atención.

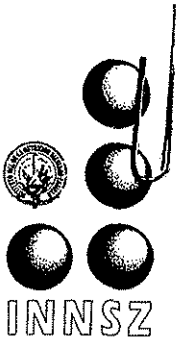
Nombre y firma del paciente que acepta
participar en el estudio

Nombre y firma del investigador

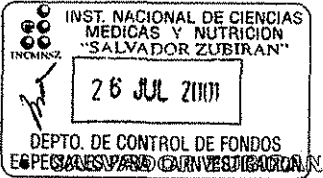
Testigo 1

Testigo 2

Fecha: México, D.F. a ____ de _____ de 200 .



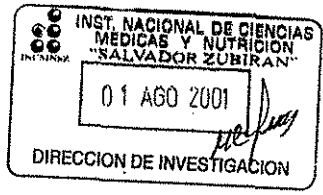
Acuse de recibo



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION

México, DF., a 23 de Julio del 2001

Dr. Arturo Orea Tejeda
Investigador Principal
Departamento de Cardiología
Instituto



Estimado Dr. Orea Tejeda:

Acuso recibo de su comunicación de fecha 4 de julio del actual, en relación a los cambios solicitados por el Comité de Etica en relación al protocolo titulado: *"Efectos de la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa con Etanercept o talidomida en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca"*. Ref. 1026.

Conforme a su requerimiento el Comité aprueba el cambio del título del protocolo de referencia, quedando como: *"Efectos de la inhibición del factor de necrosis tumoral a con talidomida en el desarrollo de la Insuficiencia cardiaca."*

Le ruego de la manera más atenta que en cualquier correspondencia posterir cite el número de referencia del protocolo.

Sin más por el momento quedo de usted.

Atentamente
[Signature]
Dr. Antonio R. Cabral Castañeda
Coordinador

Investigación Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos
c.c.p. Rubén Lisker Y.-Director de Investigación
Servicio: P. Martha Arredondo Urzúa/Jefe del Depto. C.F.E.I.
Docencia

30/07/01
Rubén
Original
Oscar Amador Rf

- Vosco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C.P. 14000 México D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

44