

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Valor pronóstico de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con insuficiencia cardíaca

Alejandro J. Jordán, Ángel Esteban^a, Miguel García, José V. Monmeneu, Dolores Espinosa, Fernando Reyes, Juan Luján, Vicente Climent^b, Francisco Marín^b y Fernando García de Burgos

^aSección de Cardiología. Laboratorio de Investigación. Hospital General Universitario de Elche. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante. España.

Introducción y objetivos. El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina inflamatoria que se eleva en la insuficiencia cardíaca, con valor pronóstico en casos graves, aunque menos establecido en casos moderados. Pretendemos conocer su valor pronóstico en los casos de un hospital secundario.

Pacientes. Se estudian 50 pacientes de $59,5 \pm 12,3$ años, con miocardiopatía dilatada (72% no isquémica), con insuficiencia cardíaca moderada (clase funcional II, 59%).

Métodos. Se realizó un ecocardiograma y una ergoespirometría (Naughton), y se determinaron la fuerza muscular (dinamómetro de mano) y los valores plasmáticos del factor de necrosis tumoral; se efectuó un seguimiento de $17,5 \pm 9$ meses (intervalo, 1-29), en el que se recogieron la mortalidad total, el trasplante cardíaco y el reingreso por insuficiencia cardíaca.

Resultados. Tuvieron episodios 23 pacientes, que tenían mayor edad ($63 \pm 12,7$ frente a $55,7 \pm 11,4$ años; $p = 0,042$), un VO_2 pico (pVO_2) más bajo ($13,7 \pm 3,9$ frente a $16 \pm 3,3$ ml/kg/min; $p = 0,035$), y una relación pVE/VCO_2 y valores del factor más elevados ($41,9 \pm 10,6$ frente a $33,2 \pm 5,7$; $p = 0,001$ y $4,3$ [3,1-7,9] frente a $3,3$ [2,4-4,3] pg/ml; $p = 0,021$, respectivamente). En el análisis de Cox, la única variable con valor pronóstico independiente fue la relación pVE/VCO_2 (RR = 1,13 [1,07-1,19]; $p < 0,001$), con un mejor punto de corte de 34,5 (sensibilidad, 86,4%; especificidad, 58,3%; $p = 0,0007$). La citocina no tuvo valor pronóstico independiente.

Conclusiones. Nuestros pacientes con episodios tienen mayor edad, un pVO_2 menor y la relación pVE/VCO_2 y los valores séricos del factor de necrosis tumoral más elevados, aunque sólo el pVE/VCO_2 tiene valor pronóstico independiente.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Citocinas. Pronóstico.

Prognostic Value of Serum Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients with Heart Failure

Introduction and objective. Tumor necrosis factor-alpha is an inflammatory cytokine which rises in heart failure and has prognostic value in severe cases. Its value is less established in moderate cases. Our aim was to determine its prognostic value in cases from a community hospital.

Patients. We studied 50 patients, average age 59.5 ± 12.3 years, with dilated cardiomyopathy (72% non-ischemic) and moderate heart failure (59% functional class II).

Methods. Patients were evaluated with an echocardiogram and cardiopulmonary treadmill stress test (Naughton), muscular strength measurements (hand dynamometer), blood tumor necrosis factor levels, and an average follow-up of 17.5 ± 9 months (range, 1-29 months). All causes of mortality, cardiac transplantation, and readmissions for heart failure were recorded.

Results. Twenty-three patients experienced events. These patients were older (63 ± 12.7 vs 55.7 ± 11.4 years; $p = 0.042$), had a lower peak VO_2 (13.7 ± 3.9 vs 16 ± 3.3 ml/kg/min; $p = 0.035$), and higher peak VE/VCO_2 and factor levels [41.9 ± 10.6 vs 33.2 ± 5.7 ; $p = 0.001$ and 4.3 (3.1-7.9) vs 3.3 (2.4-4.3) pg/ml; $p = 0.021$, respectively]. In the Cox model, the only variable with independent prognostic value was peak VE/VCO_2 [HR 1.13 (1.07-1.19); $p < 0.001$]. The best cutoff point was 34.5 (sensitivity, 86.4%; specificity, 58.3%; $p = 0.0007$). The cytokine had no independent prognostic value.

Conclusions. Our patients with events were older, had a lower peak VO_2 , and higher peak VE/VCO_2 and serum tumor necrosis factor levels. However, only peak VE/VCO_2 had independent prognostic value.

Key words: Heart failure. Cytokines. Prognosis.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Financiado en parte con aportaciones de los Laboratorios MSD.

Correspondencia: Dr. A.J. Jordán Torrent.
Carlet, 3 1.ª, 1.ª dcha. 03007 Alicante. España.
Correo electrónico: ajordan@coma.es

Recibido el 12 de febrero de 2002.

Aceptado para su publicación el 16 de septiembre de 2002.

INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citocina inflamatoria que se halla elevada en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)¹, y que se ha involucrado en la génesis de la caquexia cardíaca². Sus accio-

ABREVIATURAS

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.
 ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
 pVO₂: consumo pico de oxígeno.
 pVE/VCO₂: equivalente ventilatorio de CO₂ en el pico de esfuerzo: ventilación por minuto/producción de CO₂.
 IMC: índice de masa corporal.

nes serían, por una parte, la inducción de atrofia muscular esquelética^{3,4} y, por otra, un efecto inotrope negativo⁵⁻⁸. Sin embargo, no parece relacionada con la activación neurohormonal de la ICC^{9,10}. En un estudio comunicado por Rauchhaus et al¹¹, realizado en pacientes con ICC por disfunción sistólica en clase funcional III-IV predominantemente, los valores plasmáticos del receptor 1 del TNF- α tuvieron valor pronóstico independiente, ajustados para la fracción de eyección (FE) y el consumo pico de oxígeno (pVO₂). Asimismo, en el grupo placebo del estudio VEST, realizado en pacientes con ICC por disfunción sistólica en clases funcionales III y IV, los valores plasmáticos de TNF- α y de los receptores circulantes 1 y 2 del TNF- α fueron predictores independientes de mortalidad¹², ajustados para la FE y la clase funcional. Sin embargo, en los pacientes del estudio SOLVD (clases NYHA I-III), sólo se encontró que los valores plasmáticos de TNF- α tenían tendencia a ser predictores independientes de supervivencia ($p < 0,07$)¹⁰.

Los objetivos de nuestro estudio son:

1. Conocer la relación entre los valores sanguíneos de TNF- α y: *a*) la gravedad de la ICC, valorada por el pVO₂; *b*) la función ventricular, valorada mediante la FE; *c*) el grado de nutrición del paciente, valorado con el índice de masa corporal (IMC), y *d*) la fuerza muscular, valorada mediante un dinamómetro de mano.

2. Conocer el valor pronóstico de los valores séricos de TNF- α en pacientes con ICC y disfunción sistólica ventricular izquierda controlados en hospitales secundarios (Hospitales de Elche y Alicante), corregido con variables de conocido valor pronóstico (FE, pVO₂¹³⁻¹⁵, equivalente ventilatorio de CO₂ [VE/VCO₂])¹⁶.

Nuestras hipótesis serían, en primer lugar, que el TNF- α se correlaciona negativamente con el pVO₂, la contractilidad (medida como FE), el grado de nutrición (medido como IMC) y la fuerza muscular. En segundo lugar, que en pacientes con ICC el TNF- α tiene valor pronóstico independiente.

El Hospital de Elche atiende a una población de unos 250.000 habitantes y dispone de técnicas de cardiología no invasiva. El Hospital de Alicante asiste a

una población ligeramente menor (alrededor de 230.000 habitantes) y ofrece técnicas invasivas (hemodinámica y electrofisiología). Ninguno de los dos es centro de referencia para trasplante cardíaco.

PACIENTES Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

Pacientes con clínica de ICC y disfunción sistólica ventricular izquierda (FE < 0,50), es decir, afectados de miocardiopatía dilatada de cualquier etiología. En el momento del estudio los pacientes deben presentar estabilidad, sin derrame pleural, ascitis ni edemas². No deben haber tomado antiinflamatorios no esteroideos en las últimas 2 semanas¹⁷.

Criterios de exclusión

- Estenosis aórtica significativa. Insuficiencia cardíaca hiperdinámica.
- Problemas ortopédicos o reumáticos que incapaciten para la deambulación.
- Obstrucción crónica al flujo aéreo grave documentada. En los casos dudosos se realiza espirometría.
- Presencia de infarto agudo de miocardio en los últimos 3 meses. Presencia de clínica de angina de pecho (de esfuerzo o inestable)^{2,18}. En presencia de cardiopatía isquémica, existencia de un bloqueo completo de rama izquierda.
- Signos de infección aguda, diagnóstico de neoplasias, enfermedad tiroidea, hepatopatía crónica, enfermedad neuromuscular, insuficiencia renal avanzada y colagenosis^{2,17}.

Los pacientes se seleccionaron de forma consecutiva de la base de datos del Servicio de Documentación Clínica del hospital (pacientes diagnosticados al alta hospitalaria de insuficiencia cardíaca y miocardiopatía dilatada de cualquier etiología). Tras la revisión de la historia clínica, se seleccionó a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión. Fueron definitivamente incluidos los que en el momento de realizar las exploraciones del estudio cumplían los requisitos exigidos.

Se emplearon los siguientes métodos:

– Ecocardiograma, M, 2D y Doppler (Toshiba SSH-140; transductor de 2,5 MHz). Se obtuvo: *a*) la FE por el método de Teicholz o del elipsoide monoplano (en apical 4 cámaras) en caso de asinergia ventricular, y *b*) el diámetro ventricular izquierdo en diástole (DDVI). Los valores son la media de 3 latidos.

– Prueba de esfuerzo cardiopulmonar con el tratamiento habitual (tapiz rodante Marquette MAX 1), siguiendo el protocolo de Naughton. La prueba se detiene por agotamiento, y debe alcanzar siempre un cociente respiratorio ≥ 1 . Se mide el pVO₂, el umbral

anaerobio por el método de «V slope», el tiempo de esfuerzo, el doble producto frecuencia cardíaca-presión arterial y el VE/VCO₂ pico¹⁹ (CPX Express. Medgraphics. Cardiorespiratory Diagnostic Systems).

– Determinación de valores plasmáticos de TNF- α , mediante técnica de ELISA (Quantikine, R&D Systems).

– Medición de la fuerza muscular (media de 3 mediciones) con un dinamómetro de mano. La medición se realiza en la mano dominante, con el paciente de pie y el antebrazo extendido²⁰, efectuando un contracción progresiva hasta llegar a la máxima fuerza.

Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal se describen como media \pm desviación estándar (DE), y aquellas que no la siguen, como mediana (percentiles 25-75).

Las comparaciones entre grupos (pacientes con y sin episodios) para variables continuas se realizan con el test de la t de Student para muestras independientes (variables normales) o de la U de Mann-Whitney (variables sin distribución normal). Las comparaciones de variables discretas se efectúan con la prueba de la χ^2 o de Fisher (con frecuencias esperadas < 5).

La relación entre el TNF- α y el resto de variables continuas se estudia con la prueba de correlación de Pearson; se emplea la prueba de Spearman cuando alguna de las variables no sigue una distribución normal.

Durante el seguimiento de los episodios cardiovascular (que se realizó mediante la revisión de la historia clínica y el contacto telefónico) se contabiliza la muerte por cualquier causa, el reingreso por ICC y el trasplante cardíaco. Se realiza un análisis de riesgos proporcionales de Cox con inclusión paso a paso de variables, considerando como punto final la presencia de cualquier episodio e introduciendo como variables explicativas la edad, el sexo, el IMC, la causa de ICC (miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica), el ritmo cardíaco (sinusal o no sinusal), la FE, el pVO₂, el pVE/VCO₂, el TNF- α y la fuerza muscular. Se analiza la supervivencia libre de episodios con el método de Kaplan-Meier. Se obtienen las curvas ROC de las variables con valor pronóstico independiente y del TNF- α , para conseguir los mejores valores de corte de estas variables que nos permitan separar grupos de pacientes con pronóstico diferente. La comparación de supervivencia entre los grupos obtenidos se hace con la prueba de los rangos logarítmicos. Se elige como punto de corte el valor al que corresponda el producto de la sensibilidad por la especificidad más alto, siempre que la prueba de los rangos logarítmicos sea significativa. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 10.0.

RESULTADOS

Se ha incluido a 50 pacientes. Las características clínicas basales se detallan en la tabla 1. Los pacientes se clasificaron en clases I-III de la NYHA (sólo uno en clase IV), con predominio de los pacientes en clase II (59%). No había pacientes caquéticos: 48 de 50 pacientes tenían un IMC > 20 kg/m². Había un 26% en fibrilación auricular. En nuestra serie sólo hay un 28% de pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica. En nuestros hospitales no se realiza sistemáticamente coronariografía a todos los pacientes con disfunción sistólica e ICC, salvo que se sospeche, mediante datos clínicos, electrocardiográficos o ecocardiográficos (asinergia ventricular), la existencia de cardiopatía isquémica. Por tanto, es posible que la prevalencia de miocardiopatía dilatada isquémica en nuestro estudio pueda ser algo más elevada. Los pacientes estaban tratados con digital (64%), diuréticos (85%), espirolactona (48%), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I (64%), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (30%), nitritos (15%) y bloqueadores beta (6%).

La capacidad funcional (pVO₂) se correlaciona negativamente con el TNF- α (variable que no se ajusta a la

TABLA 1. Características clínicas

| | |
|------------------------------|--|
| N | 50 |
| Edad (años) | 59,5 \pm 12,3 |
| Sexo (V), n (%) | 36 (72%) |
| IMC (kg/m ²) | 28,2 \pm 4,9 |
| Causa, n (%) | MCD I 22 (44) MCD ISQ 14 (28) MCD HTA 10 (20) MCD ALC 3 (6) MCD IM 1 (2) |
| NYHA, n (%) | I: 6 (12,2) II: 29 (59,2) III: 13 (26,5) IV: 1 (2) |
| Ritmo, n (%) | RS: 34 (69,4) FA: 13 (26,5) Otros: 2 (4,1) |
| FE | 0,33 \pm 0,08 |
| DDVI (mm) | 64,3 \pm 8,4 |
| pVO ₂ (ml/kg/min) | 14,9 \pm 3,8 |
| Tiempo de esfuerzo (min) | 8,8 \pm 3,6 |
| DP | 21,013 \pm 6,090 |
| Fuerza (kg) | 46,9 \pm 37,1 |
| TNF- α (pg/ml) | 3,9 (2,9-5,3) |
| pVE/VCO ₂ | 37,7 \pm 9,5 |

Se conocen datos de ritmo de 49 pacientes. No hay datos de clase NYHA de un paciente (pero sí se dispone de su pVO₂). ALC: alcohólica; DDVI: diámetro diastólico de VI; DP: doble producto; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; HTA: hipertensiva; I: idiopática; IM: insuficiencia mitral; IMC: índice de masa corporal; ISQ: isquémica; MCD: miocardiopatía dilatada; RS: ritmo sinusal; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; V: varones; pVE/VCO₂: ventilación/min/producción de CO₂ en el pico de esfuerzo; pVO₂: consumo pico de oxígeno.

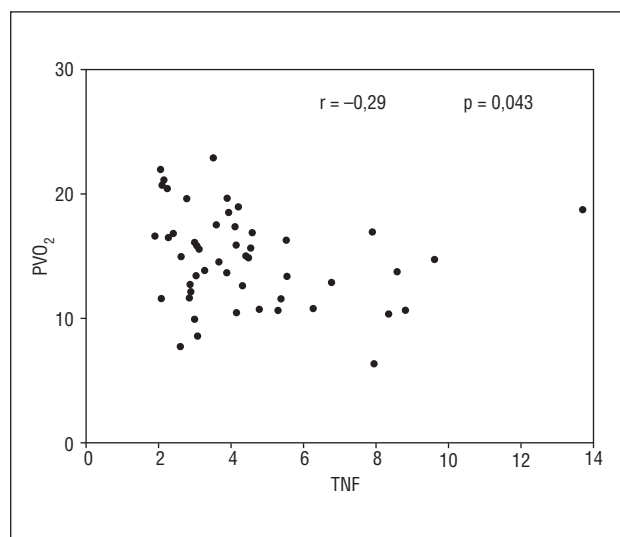


Fig. 1. Correlación de Spearman entre las variables TNF- α y pVO₂ (el TNF- α no tiene distribución normal). pVO₂: consumo pico de oxígeno; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

normalidad; r de Spearman = $-0,29$; $p = 0,043$; fig. 1). El resto de las variables cuya relación se ha estudiado no se correlaciona significativamente con el TNF- α (FE: $r = -0,15$; $p = 0,30$. IMC: $r = -0,02$; $p = 0,90$. Fuerza: $r = -0,19$; $p = 0,20$).

Los pacientes fueron seguidos durante $17,5 \pm 9$ meses (intervalo, 1-29). No se pudo obtener información completa de 2 pacientes: uno de ellos está en paradero

desconocido y del otro sólo se conoce su supervivencia a través de terceros, pero no hay datos sobre los otros dos episodios del estudio, habiendo sido excluidos del análisis de supervivencia sin episodios (análisis con 48 pacientes). Diez pacientes murieron (20,4%), 19 ingresaron por ICC (39,6%) y a dos (4,2%) se les realizó un trasplante cardíaco. En conjunto, 23 pacientes (47,9%) tuvieron algún episodio.

Los pacientes con episodios no se diferenciaban de los que no los tuvieron por su sexo, IMC, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, FE o fuerza muscular (tabla 2). Los pacientes con episodios se encontraban con menor frecuencia en ritmo sinusal que los que no los tuvieron (59,1 frente a 84%; $p = 0,056$), y mostraron una tendencia a tener más miocardiopatía dilatada isquémica que aquellos libres de sucesos cardiovasculares (39,1 frente al 16%; $p = 0,071$). El grupo con episodios cardiovasculares tenía una edad mayor (63 frente a 56 años; $p = 0,042$) y un menor pVO₂ (13,7 frente a 16 ml/kg/min; $p = 0,035$), y presentaba un mayor pVE/VCO₂ (41,9 frente a 33,2; $p = 0,001$) y un TNF- α más elevado (4,3 frente a 3,3 pg/ml; $p = 0,021$).

Se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox con inclusión paso a paso de variables, introduciendo las 10 variables clínicas y analíticas preseleccionadas. La única variable que demostró un valor predictivo independiente de algún episodio cardiovascular fue el pVE/VCO₂ ($\chi^2 = 34,68$; $p < 0,001$; riesgo relativo [RR] = 1,13 [1,07-1,19]). Los valores de TNF- α no tuvieron valor pronóstico independiente ($p = 0,087$).

TABLA 2. Comparación de pacientes según la presencia de episodios

| | Episodios | Sin episodios | p |
|------------------------------|--|--|---------|
| N | 23 | 25 | |
| Edad (años) | 63 \pm 12,7 | 55,7 \pm 11,4 | 0,042 |
| Sexo (V), n (%) | 18 (78,3) | 16 (64) | 0,277 |
| IMC (kg/m ²) | 28,2 \pm 4,6 | 28,3 \pm 5,4 | 0,941 |
| Causa, n (%) | MCD ISQ: 9 (39,1) MCD NO ISQ: 14 (60,9) | 4 (16) 21 (84) | 0,071 |
| NYHA, n (%) | I: 1 (4,3) II: 16 (69,6) III: 6 (26,1) IV | 5 (20,8) 12 (50) 6 (25) 1 (4,2) | 0,238 |
| Ritmo, n (%) | RS: 13 (59,1) No RS: 9 (40,9) | 21 (84) 4 (16) | 0,056 |
| DDVI (mm) | 66,4 \pm 8,8 | 62,9 \pm 7,7 | 0,143 |
| FE | 0,33 \pm 0,07 | 0,33 \pm 0,08 | 0,967 |
| DP | 19.489 \pm 4.737 | 21.900 \pm 6.945 | 0,170 |
| Fuerza (kg) | 51,6 \pm 40,8 | 44,9 \pm 34,1 | 0,547 |
| TNF- α (pg/ml) | 4,3 (3,1-7,9) | 3,3 (2,4-4,3) | 0,021 |
| Tiempo de esfuerzo (min) | 7,1 \pm 2,8 | 10,8 \pm 3,4 | < 0,001 |
| pVO ₂ (ml/kg/min) | 13,7 \pm 4 | 16 \pm 3,3 | 0,035 |
| pVE/VCO ₂ | 41,9 \pm 10,6 | 33,2 \pm 5,7 | 0,001 |

Se perdieron para el seguimiento 2 pacientes. Se desconocen los datos de ritmo de un paciente. No hay datos de la clase NYHA de un paciente (pero se conoce su pVO₂). DDVI: diámetro diastólico de VI; DP: doble producto; IMC: índice de masa corporal; ISQ: isquémica; MCD: miocardiopatía dilatada; RS: ritmo sinusal; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; V: varones; pVE/VCO₂: ventilación/min/producción de CO₂ en el pico de esfuerzo; pVO₂: consumo pico de oxígeno.

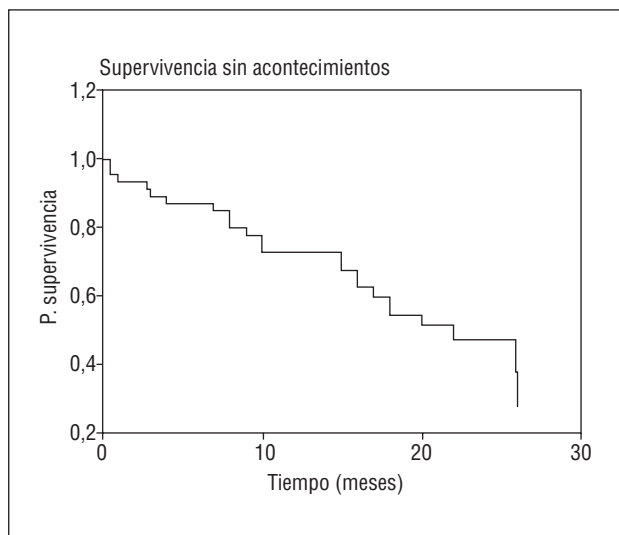


Fig. 2. Representación gráfica de la supervivencia libre de episodios (método de Kaplan-Meier). P: probabilidad; Tiempo: tiempo de seguimiento.

La probabilidad de supervivencia libre de episodios a los 7 meses era del 85% (80-90), a los 15 meses del 68% (61-75) y a los 26 meses del 28% (25-31), habiendo tenido lugar todos los episodios (fig. 2)

A partir de las curvas ROC se obtuvo el mejor valor de pVE/VCO₂ que separaba significativamente dos grupos de pacientes con diferente pronóstico. Este valor fue de 34,5 (sensibilidad, 86,4%; especificidad, 58,3%; RR = 2,53 [1,37-4,70]; p = 0,0007; fig. 3). Aunque no tenía valor pronóstico independiente, se utilizó el mismo análisis para los valores sanguíneos de TNF-α, y se obtuvo la cifra de 2,92 pg/ml (sensibilidad, 87%; especificidad, 40%; RR = 1,851 [1,003-3,415]; p = 0,035; fig. 4).

DISCUSIÓN

Se estudia a un grupo de pacientes compuesto fundamentalmente por casos de miocardiopatía dilatada idiopática e isquémica, con ICC moderada (estadio funcional predominante, II de la NYHA), y sin caquexia. Los valores de TNF-α sérico encontrados son similares a los referidos en el análisis de los sueros del estudio SOLVD¹⁰. También Milani et al²¹ y Testa et al²² encuentran valores similares en los pacientes. Hay estudios que no encuentran ninguna elevación del TNF-α en la ICC leve-moderada^{18,23}.

Se han descrito alteraciones musculares en los pacientes con ICC. Massie et al²⁴ encontraron un índice de fatiga muscular en el cuádriceps más bajo (mayor disminución de la fuerza tras 15 contracciones sucesivas) en los pacientes que en los controles. Además, los pacientes tenían menos fibras tipo I y más fibras tipo II a y b, y una actividad menor de la enzima succinato deshidrogenasa. Precisamente, la actividad de esta en-

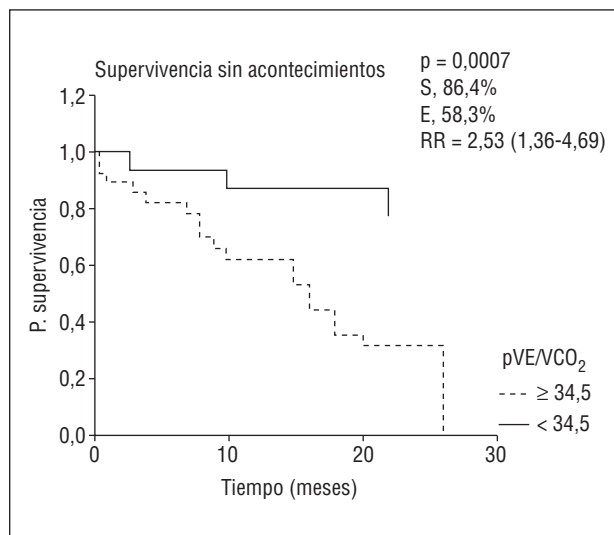


Fig. 3. Gráficos de supervivencia de los pacientes agrupados según su valor de pVE/VCO₂ en relación con el mejor valor de corte de esta variable. Comparación de curvas según el método de los rangos logarítmicos. P: probabilidad; Tiempo: tiempo de seguimiento; S: sensibilidad; E: especificidad; RR: riesgo relativo.

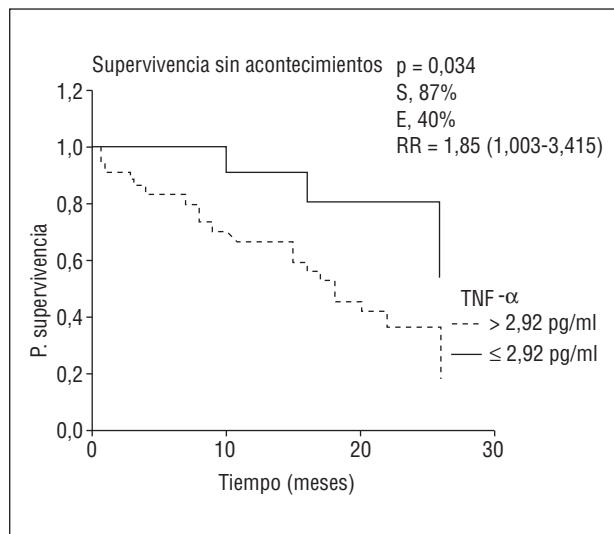


Fig. 4. Gráficos de supervivencia de los pacientes agrupados según su valor de TNF-α en relación con el mejor valor de corte de esta variable. Comparación de curvas según el método de los rangos logarítmicos. P: probabilidad; Tiempo: tiempo de seguimiento; S: sensibilidad; E: especificidad; RR: riesgo relativo.

zima se correlacionaba positivamente con el pVO₂. Volterrani et al²⁵ encontraron una clara correlación positiva entre la fuerza del cuádriceps y el pVO₂²⁵. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado en los pacientes una relación de la fuerza muscular con la capacidad funcional (pVO₂; r de Pearson = 0,23; p = 0,112).

Hemos hallado que existe una correlación negativa y significativa entre los valores de TNF-α y el pVO₂ (r = -0,29; p = 0,043). En otros estudios se ha encontrado

que según empeora la clase funcional, aumentan los valores de TNF- α ^{10,22}; nuestros resultados están, pues, de acuerdo con los datos previos. No se ha observado, sin embargo, una relación del TNF- α con el IMC ni con la fuerza muscular, quizá por tratarse de enfermos con ICC moderada. No obstante, en trabajos experimentales con ratas afectadas de ICC²⁶ se ha encontrado que al bajar los valores de TNF- α con irbesartán, un antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II, se reducía la atrofia del músculo esquelético que presentaban estos animales. Es posible que en enfermos en clase funcional IV se pueda confirmar esta relación. De hecho, en un estudio del Instituto Nacional del Pulmón y Corazón de Londres²⁷, los pacientes con ICC y valores poco elevados de TNF- α (0,98-4,90 pg/ml), similares a los de nuestra serie, no tenían disminución de la fuerza muscular en el cuádriceps. Esto sólo ocurría en los pacientes con valores más elevados de la citocina (9,8-32 pg/ml), que también eran los que ostentaban un mayor deterioro funcional (pVO_2 de $13,1 \pm 4,1$ ml/kg/min; en nuestra serie el pVO_2 es de $14,9 \pm 3,8$ ml/kg/min).

Sabemos que los pacientes con ICC tienen un vol/min ventilatorio (VE) para cada valor de PCO_2 mayor que los individuos normales. Por ello, para estudiar la ventilación en la ICC se utiliza el índice VE/VCO_2 en el pico de esfuerzo, o la pendiente de esta relación de parámetros a lo largo del ejercicio¹⁹. Se barajan muchas causas para explicar esta hiperventilación: incremento del espacio muerto fisiológico por la hipoperfusión pulmonar, mecanismos dependientes de receptores (ζ receptores metabólicos?) en el músculo esquelético¹⁹, y disminución de la fuerza de los músculos inspiratorios²⁸.

Nuestros pacientes tienen una mortalidad bastante elevada (20%), con una probabilidad de estar libres de episodios del 28% al final del seguimiento. El único factor con valor pronóstico independiente ha sido el pVE/VCO_2 , por encima del pVO_2 y el TNF- α . Aunque el valor pronóstico del pVO_2 está aceptado de forma generalizada^{13,14}, algunos estudios encuentran un valor pronóstico independiente del pVE/VCO_2 . De modo que en una serie de pacientes con ICC, disfunción sistólica grave y buena capacidad de esfuerzo ($pVO_2 > 18$ ml/kg/min)¹⁶, el pVE/VCO_2 (y no el VO_2) predijo la mortalidad. Los pacientes con un pVE/VCO_2 elevado (> 34 , cifra obtenida a partir de un estudio en población normal) tenían una quimiosensibilidad central y periférica elevadas, y una sensibilidad barorrefleja disminuida; este valor separaba dos grupos de pacientes con diferente supervivencia y es muy similar al mejor valor pronóstico de corte obtenido por nosotros ($> 34,5$).

Rauchhaus et al¹¹ publicaron un estudio en pacientes con ICC y disfunción sistólica, con un 29% de enfermos caquéticos. En esta serie, los receptores circulantes tipo 1 del TNF- α tuvieron valor pronóstico independiente, junto al pVO_2 y la FE. Del mismo modo, en

el grupo placebo del estudio VEST (pacientes con ICC en clase funcional III y IV)¹², tanto los valores circulantes de TNF- α como los de los receptores circulantes 1 y 2 de esta citocina predijeron de forma independiente la supervivencia, junto a la clase de la NYHA y FE, aunque los receptores circulantes tipo 2 fueron los que tuvieron mayor poder predictivo. Sin embargo, en un reciente estudio del Hospital Clínico de Barcelona con pacientes que presentaban ICC en clase funcional III-IV y disfunción sistólica²⁹ sólo tuvieron valor predictivo independiente de mortalidad o trasplante cardíaco los valores de angiotensina II, junto al índice cardíaco y la presión capilar pulmonar. En este trabajo se analizaron, entre otras determinaciones, los valores de TNF- α e interleucina 6. En nuestro trabajo, sólo el índice de ventilación pVE/VCO_2 pudo predecir de forma independiente la supervivencia.

Conviene reseñar las diferencias entre estos estudios y el nuestro. En el trabajo de Rauchhaus, el 57% de los pacientes estaba en clases III-IV. En el VEST, todos los pacientes estaban en estas clases funcionales, así como en el estudio de la Universidad de Barcelona. En nuestra serie, sólo el 28% de los enfermos tenía esta situación funcional, estando un 59% en clase II. Nuestros pacientes no eran caquéticos (aunque las cifras del receptor 1 de TNF- α en plasma mantenían el valor pronóstico en el subgrupo de enfermos sin caquexia del estudio de Rauchhaus). Es posible que el 26% de los pacientes con una FE entre 0,40 y 0,50 que hay en nuestra serie pueda mejorar el pronóstico global; sin embargo, en el estudio mencionado de la Universidad de Berlín¹¹ las citocinas tuvieron valor pronóstico a pesar de la existencia de un 20% de pacientes con esta FE. Además, la FE en nuestro trabajo fue superponible en los grupos con y sin episodios. La mortalidad global de las 4 series es diferente: una mortalidad del 41% a una mediana de seguimiento de un año (seguimiento máximo, unos 6 años) del estudio de Rauchhaus, del 17% a un año de seguimiento medio (seguimiento máximo, 19 meses) en el VEST y del 16% (47% de muerte o trasplante cardíaco) al año en el estudio del Hospital Clínico de Barcelona²⁹, frente a un 20% a los 18 meses de seguimiento medio (seguimiento máximo, 29 meses) en nuestra serie. Un factor que puede haber influido en la evolución es el tratamiento con bloqueadores beta: se prescribieron en el 12% de los pacientes de la serie de Rauchhaus, en el 25% en el trabajo de Barcelona y en el 6% de nuestros enfermos (no consta en el estudio VEST). El escaso uso de estos fármacos en nuestra serie puede explicar la relativamente elevada mortalidad. Otro aspecto diferente de estos estudios, que puede explicar las diferencias en el valor pronóstico del TNF- α , es el punto final del seguimiento: la mortalidad por cualquier causa en el estudio de Rauchhaus y el VEST, la mortalidad por cualquier causa o el trasplante cardíaco en el estudio del Hospital Clínico de Barcelona y la mortalidad

por cualquier causa, trasplante cardíaco o reingreso por ICC en nuestro trabajo.

No obstante, en el estudio ya comentado de Torre-Amione¹⁰, que se realizó con enfermos del estudio SOLVD, en clases funcionales de I-III, los valores sanguíneos de TNF- α sólo tendían a presentar un valor pronóstico independiente ($p = 0,07$), resultados compatibles con los nuestros, en pacientes con clases funcionales similares (90% en clases II-III; en nuestra serie, 86%).

Limitaciones del estudio

Nuestra muestra es de tamaño reducido, lo que puede haber tenido influencia sobre los resultados del análisis multivariado. En nuestra serie hay un 26% de pacientes con FE entre 0,4 y 0,5; esta circunstancia puede influir en el pronóstico, haciendo que sea más favorable, aunque en series ya comentadas como la de Rauchhaus¹¹, con una tasa similar (20%) la mortalidad fue el doble. El escaso número de pacientes tratados con bloqueadores beta puede haber influido sobre el pronóstico, haciéndolo más desfavorable. En nuestro estudio sólo hemos determinado los valores circulantes de TNF- α , y no hemos analizado los valores de receptores circulantes de TNF- α . Sin embargo, aunque hay estudios en los que sólo los valores de receptores circulantes tienen valor pronóstico independiente¹¹, en otros¹² también el TNF- α mantiene valor pronóstico, aunque inferior al relacionado con los receptores circulantes. Al tratarse de un estudio clínico no invasivo, no conocemos los valores de TNF- α miocárdico. Se ha publicado que aunque casi todos los pacientes con TNF- α miocárdico elevado también tienen elevado el TNF- α circulante, sólo alrededor del 50% de los pacientes con TNF- α circulante incrementado tiene incrementado el TNF- α miocárdico³⁰; no obstante, no conocemos ningún estudio que analice si el TNF- α miocárdico tiene mejor valor pronóstico que sus valores circulantes. Nuestro punto final de seguimiento ha sido una combinación de episodios, y no sólo la mortalidad, por lo que nuestros resultados no son comparables a otras series de la bibliografía.

CONCLUSIONES

1. En pacientes con ICC moderada por disfunción sistólica ventricular izquierda sin caquexia no hemos encontrado una relación de los valores de TNF- α sérico con la FE, el grado de nutrición o la fuerza muscular.

2. El TNF- α circulante se correlaciona negativamente con la capacidad funcional, medida como pVO₂.

3. El grupo de estos pacientes con episodios tiene mayor edad, un pVO₂ menor, un pVE/VCO₂ más elevado (con valor pronóstico independiente) y unos valores de TNF- α superiores, aunque no añaden valor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
- Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96:526-34.
- Kalman J, Levine B, Mayer L, Penn J, Kubin ML, Packer M. Prognostic importance of circulating neopterin in heart failure: evidence for monocyte activation in patients with cardiac cachexia. *Circulation* 1990;82(Suppl 3):315.
- Flores EA, Bistrian BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin produces muscle catabolism in the rat: synergistic effect with interleukin-1. *J Clin Invest* 1989;83:1614-22.
- Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995;92:1487-93.
- Odeh M. Tumor necrosis factor-alpha as a myocardial depressant substance. *Int J Cardiol* 1993;42:231-8.
- Herrera-Garza EH, Stetson SJ, Cubillos-Garzón A, Vooletich MT, Farmer JA, Torre-Amione G. Tumor necrosis factor-alpha. A mediator of disease progression in the failing human heart. *Chest* 1999;115:1170-4.
- 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.
- Dutka DP, Elborn JS, Delamere F, Shale DJ, Morris GK. Tumor necrosis factor alpha in severe congestive cardiac failure. *B Heart J* 1993;70:141-3.
- 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;27:1201-6.
- Rauchhaus M, Doehner W, Francis D, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokin receptors in advanced heart failure. An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9.
- Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds L, Wilson J. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation of ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
- Stevenson L, Steimle A, Chelmsky-Fallick C, Fonarow G, Hamilton M, Moriguchi J, et al. Outcomes predicted by peak oxygen consumption during evaluation of 333 patients with advanced heart failure. *Circulation* 1993;88:A94.
- Haywood GA, Rickenbacher PR, Trindade PT, Vagelos RH, Oyer P, Fowler MB. Deaths in patients awaiting heart transplantation: the need to identify high risk category two patients. *Circulation* 1994;90(Suppl 1):360.
- Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, Davies LC, Chua TP, Davos CH, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001;103:967-72.
- Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-86.
- Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;77:723-7.

19. Metra M, Raccagni D, Carini G, Orzan F, Papa A, Nodari S, et al. Ventilatory and arterial blood gas changes during exercise in heart failure. In: Wasserman K, editor. Exercise gas exchange in heart failure. Armonk: Futura Publishing Company, Inc., 1996; p. 125-43.
20. Balogun JA, Akomolafe CT, Amusa LO. Grip strength: effects of testing posture and elbow position. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:280-3.
21. Milani RV, Mehra MR, Endres S, Eigler A, Cooper ES, Lavie CJ, et al. The clinical relevance of circulating tumor necrosis factor-alpha in acute decompensated chronic heart failure without caquexia. *Chest* 1996;110:992-5.
22. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, et al. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:964-71.
23. Prichett G, Cohen HJ, Rao KM, Cobb F, Sullivan M, Currie MS. Tumor necrosis factor, natural killer activity and other measures of immune function and inflammation in elderly men with heart failure. *Gerontology* 1995;41:45-56.
24. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:140-5.
25. Volterrani M, Clark AL, Ludman PF, Swan JW, Adamopoulos S, Piepoli M, et al. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:801-9.
26. Dalla Libera L, Ravara B, Angelini A, Rossini K, Sandri M, Thiene G, et al. Beneficial effects on skeletal muscle of the angiotensin II type I receptor blocker irbesartan in experimental heart failure. *Circulation* 2001;103:2195.
27. Cicoira M, Bolger A, Doehner W, Rauchhaus M, Davos C, Sharma R, et al. High tumor necrosis factor levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(Suppl A):190.
28. Chua TP, Anker SD, Harrington D, Coats AJS. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in chronic heart failure. *Br Heart J* 1995;74:381-5.
29. Vidal B, Roig E, Pérez-Villa F, Orús J, Pérez J, Jiménez V, et al. Valor pronóstico de los niveles de citocinas y neurohormonas en la insuficiencia cardíaca severa. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:481-6.
30. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.