

Valor pronóstico del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Manuel González^a, José A. Ruiz-Ros^a, Matías Pérez-Paredes^a, María L. Lozano^b, Francisco J. García-Almagro^a, Francisco Martínez-Corbalán^a, Diego M. Giménez^a, Andrés Carrillo^c, Andrés Carnero^a, Tomás Cubero^a, Juan J. González^c, Isabel Ureña^a y Vicente Vicente^b

^aUnidad de Cardiología. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia. España.

^bServicio de Oncohematología. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia. España.

^cUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia. España.

Introducción y objetivos. Entre la variedad de procesos inflamatorios que implican al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), se encuentra la enfermedad cardiovascular. Su valor pronóstico en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) es poco conocido. Este estudio trata de determinar el valor pronóstico del TNF α en este marco clínico tras 6 meses de seguimiento.

Métodos. Se midieron las concentraciones de TNF α , proteína C-reactiva (PCR), interleucina 6 y moléculas solubles de adhesión celular tipo 1 en las primeras 10 h tras el inicio de los síntomas y tras 48 h en 74 pacientes con IAMEST. Se correlacionaron sus valores con la incidencia de eventos isquémicos (angina, reinfarcto y muerte), insuficiencia cardiaca o ambos (eventos cardiovasculares).

Resultados. Los valores de TNF α fueron significativamente mayores en pacientes con eventos isquémicos o insuficiencia cardiaca que en aquellos sin eventos ($p < 0,02$ para todos). A las 48 h, las *odds ratio* (OR) ajustadas para el último cuartil de TNF α (2,92 pg/ml) eran OR = 13,1; OR = 9,59 y OR = 9,75 para el desarrollo de eventos isquémicos, insuficiencia cardiaca y eventos cardiovasculares combinados, respectivamente. La concentración de TNF α a las 48 h de 2,04 pg/ml tuvo una sensibilidad del 78% y una especificidad del 72,5% en la predicción conjunta de dichos eventos. Al ingreso, la PCR, pero no el TNF α , mostró valor predictivo independiente en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

Conclusiones. En pacientes con IAMEST, la concentración plasmática de TNF α a las 48 h y la PCR al ingreso son predictores independientes de eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Infarto de miocardio. Pronóstico. Inflamación. Interleucinas. Factor de necrosis tumoral alfa.

Prognostic Value of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction

Introduction and objectives. Tumor necrosis factor-alpha (TNF α) is implicated in a variety of inflammatory processes, including cardiovascular disease. Little is known about the prognostic value of TNF α in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). The aim of this study was to determine the prognostic value of TNF α in this clinical setting at six-month follow-up.

Methods. The levels of TNF α , C-reactive protein (CRP), interleukin 6 and type 1 soluble intercellular adhesion molecules measured within the first 10 h of symptom onset and at 48 h in 74 consecutive patients admitted with STEMI. The relationships between these levels and the incidence of ischemic events (i.e., angina, reinfarction, and death), heart failure (HF), or both (i.e., all cardiovascular events) were studied.

Results. Overall, TNF α levels were significantly higher in patients who had an ischemic event or HF than in those who did not ($P < .02$ for both). At 48 h, the adjusted odds ratios of those in the highest TNF α quartile (2.92 pg/mL) for the development of ischemic events, HF, and all cardiovascular events combined were 13.1, 9.59 and 9.75, respectively. A TNF α level of 2.04 pg/mL at 48 h had a sensitivity of 78% and a specificity of 72.5% in predicting a cardiovascular event of any form. The CRP level, but not the TNF α level, at admission was found to be an independent predictor of the development of a cardiovascular events.

Conclusions. In patients with STEMI, the plasma TNF α level 48 h after symptom onset and the CRP level at admission were independent predictors of cardiovascular events.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1220-2

Estudio financiado por la Asociación para la Prevención de las Enfermedades del Corazón (PRECOR). Murcia GIF:G73022121.

Este trabajo recibió el IX Premio Nacional sobre temas cardiológicos de la Sociedad Murciana de Cardiología, en junio de 2007.

Correspondencia: Dr. M. González Ortega.
Unidad de Cardiología. Hospital Universitario J.M. Morales Meseguer.
Avda. Marqués de los Vélez, s/n. 30008 Murcia. España.
Correo electrónico: mgonzalvez@smcardiologia.es

Recibido el 1 de enero de 2007.

Aceptado para su publicación el 12 de septiembre de 2007.

Key words: *Myocardial infarction. Prognosis. Inflammation. Interleukins. Tumor necrosis factor alpha.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
ICAMs-1: porción soluble de las moléculas de adhesión intercelular tipo I.
ICP: intervencionismo coronario percutáneo.
IL-6: interleucina 6.
PCR: proteína C reactiva.
TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

INTRODUCCIÓN

La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis al estar implicada, por un lado, en la génesis, el desarrollo, la rotura y la reparación de la placa aterosclerótica y, por otro, en el daño tras la reperfusión, la remodelación y la cicatrización del tejido miocárdico¹. Igualmente, es conocido que se produce un estado inflamatorio exacerbado en el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca².

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citocina inflamatoria sintetizada en diversas células sanguíneas, endoteliales y de músculo liso y también en los miocitos cardíacos³. La ubicuidad y la función de sus dos receptores le proporcionan la capacidad de modular una diversidad de procesos inflamatorios implicados tanto en el síndrome coronario agudo⁴ (SCA) como en el desarrollo de insuficiencia cardíaca⁵ debido a su acción inotrópica negativa, entre otras⁶. Varias líneas de investigación indican que es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y clase funcional avanzada^{5,7}, así como en la fase crónica del infarto de miocardio (IM)⁸. En la isquemia miocárdica aguda se produce un aumento de la síntesis de TNF α en el miocardio³ y, aunque es conocido que sus concentraciones en sangre aumentan rápidamente, hay poca información acerca de su valor pronóstico⁹.

El objetivo del estudio fue determinar si las concentraciones precoces de TNF α , al ingreso y a las 48 h, junto con los de proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6) y la porción soluble de las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAMs-1) eran predictores del desarrollo de eventos isquémicos o insuficiencia cardíaca en pacientes con IM con elevación del segmento ST (IAMEST), durante un período de seguimiento de 6 meses.

MÉTODOS

Pacientes

Entre junio de 2001 y enero de 2003 se estudió consecutivamente a 74 pacientes, entre 36 y 86 años de edad, ingresados en un único centro con el diagnóstico de IAMEST (dolor precordial prolongado de más de 30 min acompañado de elevación persistente del segmento ST del electrocardiograma ≥ 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas de los miembros o ≥ 2 mm en al menos 2 derivaciones precordiales, junto con elevación de doble del límite superior de creatinina e incremento de los valores de CK-MB o troponina I). Este estudio fue aprobado por el comité ético del hospital y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Los pacientes fueron excluidos si habían pasado más de 10 h del inicio del dolor, tomaban estatinas, tenían infarto previo, shock cardiogénico al ingreso o si presentaban alguna enfermedad infecciosa o inmunitaria o neoplasia; 5 pacientes del estudio presentaban cardiopatía isquémica crónica, aunque ninguno había sido revascularizado previamente. El estudio ecocardiográfico fue realizado entre el cuarto y el sexto día del ingreso y a los 6 meses. Un grupo de 38 sujetos ajustados estadísticamente en edad y sexo (63 [11] años; 28 varones) fue el grupo control. Ninguno de los sujetos de este grupo presentaba enfermedad aguda ni crónica ni tomaba fármacos y todos tenían anamnesis, exploración física y ECG normales en el momento de la inclusión.

Estudio analítico

Se extrajo una muestra de sangre venosa al ingreso (en las primeras 10 h tras el inicio de los síntomas) y a las 48 h en los 74 pacientes y una única muestra al grupo control. El suero fue congelado a -80 °C para su análisis posterior. Las concentraciones de TNF α , IL-6, ICAMs-1 (R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos) y PCR (Generic Assays, Dahlewitz, Alemania) se determinaron mediante kits de ELISA según las indicaciones del fabricante. Las sensibilidades y las variabilidades intraanalítica e interanalítica del TNF α , la IL-6, la ICAMs-1 y la PCR fueron 0,12 pg/ml, $< 8,8\%$ y $< 12,6\%$; 0,7 pg/ml, $< 4,2\%$ y $< 6,4\%$; 0,35 ng/ml, 4,8% y 10,1%; 0,56 mg/l y 5,7% y 13,6%, respectivamente. También se calculó el TNF α en el momento del alta (séptimo día). Los investigadores realizaron la asignación de eventos sin conocer los resultados de los datos analíticos.

Eventos cardiovasculares

Los eventos fueron divididos en dos grupos: eventos isquémicos (angina, reinfarto y muerte) e insuficiencia cardíaca. La referencia de eventos cardiovasculares in-

dica el conjunto de eventos isquémicos e insuficiencia cardiaca, en cuyo caso se contabilizó el primero que ocurría si coincidían ambos. Se definió angina como dolor precordial opresivo asociado a cambios electrocardiográficos que ocurren durante el ingreso o el seguimiento, excluyendo la angina inducible durante las pruebas de estratificación del riesgo. Se definió infarto en el seguimiento como clínica anginosa prolongada con incremento del doble de CK o más y concomitante elevación de la CK-MB o la troponina I. La muerte fue catalogada en todos los casos como muerte de origen cardiaco (dado que no hubo otro tipo de causa de muerte durante el período del estudio). Los eventos isquémicos que ocurrieron durante el intervencionismo coronario no se contabilizaron como eventos clínicos. Finalmente, se consideró que el paciente tenía insuficiencia cardiaca si presentaba una clase II-IV según la clasificación de Killip y Kimball.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar y las variables cualitativas, como porcentajes. Las variables sin distribución normal se expresaron como rango intercuartílico (RIC), representado por los percentiles 25 y 75. La comparación de medias entre variables continuas se efectuó usando el test de la t de Student y mediante el test de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Se utilizó la prueba de Friedman para el estudio de muestras relacionadas de TNF α . Los porcentajes fueron contrastados mediante el test de la χ^2 . El estudio de las correlaciones se realizó mediante el test de correlación de Pearson para distribuciones normales o la de la rho de Spearman para variables no paramétricas. Con el fin de comparar de forma gráfica la sensibilidad y la especificidad de un determinado valor de TNF α para predecir la presencia de eventos, se trazó la curva ROC (*receiver-operating characteristic*) para construir el área bajo la curva. Se realizó un análisis multivariable con regresión logística binaria, cuya variable dependiente fue la incidencia de eventos cardiovasculares y las variables independientes (con transformación logarítmica), aquellas con $p < 0,05$ en el análisis univariable más el índice de masa corporal (IMC), por su conocida relación con el estado inflamatorio y el recuento leucocitario al ingreso; se excluyó de dicho análisis la severidad de la enfermedad coronaria por no estar disponible ese dato de todos los pacientes. Para una mejor comprensión de los datos, se realizaron dos modelos en el análisis, uno en el que se consideraba las variables de forma continua y otro en el que se consideraba su pertenencia o no al cuarto cuartil de dicha variable. Todos los análisis fueron de dos colas y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El estudio estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS (versión 10.05; SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

El cálculo del tamaño muestral se realizó aceptando un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,20 en un contraste bilateral, una tasa de eventos cardiovasculares en el grupo con TNF α menor que el cuarto cuartil del 28%¹⁰, un riesgo relativo de eventos en el grupo con TNF α perteneciente al cuarto cuartil de 2,5 y suponiendo una pérdida del 5% de pacientes en el seguimiento. Este cálculo se realizó mediante el programa GRANMO 5.0 para Windows (Barcelona, España).

RESULTADOS

Las características de la población estudiada y de los pacientes con y sin eventos se muestran en la tabla 1. Se trató al ingreso a 58 (78%) pacientes mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario, y se consiguió en todos los casos flujo TIMI III. De los 16 pacientes a los que no se realizó ICP primario, 10 presentaron un test de isquemia positivo con coronariografía y revascularización después de la fase aguda.

Durante los 6 meses de seguimiento, 31 (41,9%) pacientes tuvieron un evento cardiovascular (21 durante el ingreso hospitalario y 10 nuevos eventos durante el seguimiento); 22 (29,7%) tuvieron un evento isquémico; de ellos, en 9 (12,2%) fue muerte, siempre de origen cardiaco (5 durante el período de hospitalización, aunque ninguna en las primeras 48 h), y hubo 3 reinfarctos (4%) y 10 casos de angina (13,5%); 19 (25,7%) presentaron insuficiencia cardiaca durante la hospitalización (el 61% de las mujeres y el 14,3% de los varones), 9 (12,2%) en clase Killip II, 8 (10,8%) en Killip III y 2 (2,7%) casos de Killip IV desarrollados tras el ingreso hospitalario; 7 continuaron en clase funcional II de la NYHA, pero no hubo nuevos casos de insuficiencia cardiaca durante el seguimiento.

Las concentraciones de citocinas (TNF α e IL-6), ICAMs-1 y PCR en el grupo control y en los pacientes se muestran en la tabla 2. Estas cifras fueron mayores en los pacientes que en el grupo control, en todas las variables estudiadas excepto en el caso del TNF α al ingreso. Los valores de TNF α al séptimo día fueron de 2,52 (1,81-3,40) pg/ml. Las concentraciones de TNF α fueron diferentes en las tres muestras del estudio (test de Friedman, $p < 0,001$) y la mayor correspondió al séptimo día.

Excepto los valores de ICAMs-1, todos los parámetros analíticos estudiados fueron mayores en los pacientes con eventos cardiovasculares que en aquellos sin eventos, tal como muestran la tabla 3 y, más específicamente, la tabla 4, donde se expresan las concentraciones de dichos parámetros según el evento cardiovascular. Como puede observarse, la concentración de TNF α era mayor en los pacientes con eventos isquémicos o insuficiencia cardiaca tanto al ingreso como a las 48 h. Se estudiaron en concreto las concentraciones de TNF α en el grupo de 9 pacientes que murieron; al

TABLA 1. Características de la población y de los pacientes con y sin eventos cardiovasculares

Variables	Todos (n = 74)	Eventos cardiovasculares (n = 31)	Sin eventos cardiovasculares (n = 43)	p
Edad (años), media ± DE	65 ± 11	70 ± 7	62 ± 11	0,001
Varones, n (%)	56 (76)	20 (64)	36 (84)	0,05
Diabetes, n (%)	23 (31)	15 (48)	8 (19)	0,006
Hipertensión, n (%)	31 (42)	16 (52)	15 (35)	0,15
Fumadores, n (%)	33 (45)	7 (22)	26 (60)	0,002
Hipercolesterolemia, n (%)	18 (24)	5 (16)	13 (30)	0,17
IMC, media ± DE	27 ± 3	27 ± 4	28 ± 3	0,63
Cardiopatía isquémica previa, n (%)	5 (6,8)	3 (9,3)	2 (4,8)	0,64
Medicación previa, n (%)				
Ácido acetilsalicílico	13 (17,5)	9 (29)	4 (9,3)	0,035
Bloqueadores beta	3 (4)	1 (3,2)	2 (4,7)	1
IECA	14 (18,9)	9 (29)	5 (11,6)	0,08
Modo de reperfusión, n/N (%)				
IPC primaria	58 (78)	21/31 (68)	37/43 (86)	0,16
Trombólisis	13 (17)	8/31 (26)	5/43 (12)	
No revascularizados	3 (4,1)	2/31 (6)	1 (2)	
Tiempo hasta la extracción sanguínea (min), media ± DE	291 ± 124	270 ± 106	305 ± 130	0,29
Presión sistólica (mmHg), media ± DE	125,4 ± 26,1	120,1 ± 22,2	129,8 ± 28,2	0,13
Frecuencia cardíaca (lat/min), media ± DE	81,8 ± 16,3	82,2 ± 19,7	81,5 ± 13,6	0,8
FEVI (%) al ingreso, media ± DE	47 ± 7	44 ± 7	50 ± 10	0,001
FEVI (%) a los 6 meses, media ± DE	52 ± 8	49 ± 6	54 ± 7	0,032
Vasos enfermos, n/N (%) ^a				
1	39/67 (58,2)	8 (29,6)	31 (77,5)	0,001
2	16/67 (23,8)	9 (33,3)	7 (15,5)	
3 ^b	12/67 (17,9)	10 (37)	2 (5)	
Angina preinfarto, n (%)	29 (39,2)	16 (51,6)	13 (30,2)	0,09
Infarto anterior, n (%)	33 (44,6)	15 (49)	18 (42)	0,57
Máximo de CK-MB (mU/l), media ± DE	302,6 ± 189,2	335,8 ± 190,5	278,7 ± 186,7	0,2
Glucemia (mg/dl), media ± DE	127,6 ± 55,23	138,3 ± 59,1	119,8 ± 51,6	0,15
Leucocitos/ml, media ± DE	11.311 ± 3.270	11.154 ± 3.194	11.424 ± 3.337	0,72
Hemoglobina (g/l) ^c , media ± DE	12,8 ± 1,9	12,6 ± 2,1	12,8 ± 1,8	0,66
cLDL (mg/dl) ^c , media ± DE	105 ± 32,5	106,4 ± 37,6	105,1 ± 28,9	0,86
Creatinina (mg/dl) ^c , media ± DE	1,1 ± 0,4	1,22 ± 0,5	1,02 ± 0,21	0,02

CK-MB: fracción MB de la creatinina; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IMC: índice de masa corporal.

^aDatos referidos al 92% (n = 67) de los pacientes con coronariografía (lesiones ≥ 75%).

^bTres vasos y/o tronco común izquierdo.

^cDatos analíticos referidos al momento del ingreso.

ingreso, en ese grupo, sus cifras no fueron significativamente mayores si se comparan con las de los supervivientes (2,74 [1,1-3,78] pg/ml y 1,64 [0,79-2,16]

pg/ml, respectivamente; p = 0,11). No obstante, a las 48 h, el TNFα sí fue significativamente mayor en el grupo de fallecidos que en el de los supervivientes

TABLA 2. Concentraciones de citocinas, ICAMs-1 y PCR en el grupo control y en la población del estudio (expresados como mediana y rango intercuartílico)

Variables*	Grupo control (n = 38)	Pacientes (n = 74)	p
TNFα, ingreso (pg/ml)	1,51 (0,97-1,84)	1,72 (0,92-2,25)	0,271
TNFα, 48 h (pg/ml)		2,02 (1,39-2,92)	0,01
IL-6, ingreso (pg/ml)	0,92 (0,03-7,9)	10,9 (6-18,8)	< 0,001
IL-6, 48 h (pg/ml)		18,4 (9,7-36,54)	< 0,001
PCR, al ingreso (mg/l)	1,6 (0,7-2,5)	2,4 (1,3-6)	0,04
PCR, 48 h (mg/l)		24,3 (20,2-31,6)	< 0,001
ICAMs-1, ingreso (ng/ml)	189,4 (169,6-231,2)	269,4 (228,9-313,9)	< 0,001
ICAMs-1, 48 h (ng/ml)		279,6 (233,4-323,4)	< 0,001

ICAMs: porción soluble de las moléculas de adhesión intercelular; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

*Contrastes mediante test no paramétricos.

TABLA 3. Concentraciones de citocinas, ICAMs-1 y PCR en pacientes con y sin eventos cardiovasculares (expresados como mediana y rango intercuartílico)

Variables*	Eventos cardiovasculares (n = 31)	Sin eventos cardiovasculares (n = 43)	p
TNF α , ingreso (pg/ml)	2,05 (1,07-2,95)	1,49 (0,65-2,1)	0,01
TNF α , 48 h (pg/ml)	2,91 (2,05-3,88)	1,62 (1,19-2,11)	< 0,001
IL-6, ingreso (pg/ml)	15,9 (10,1-31,2)	7,7 (4,4-13,6)	< 0,001
IL-6, 48 h (pg/ml)	25,1 (14,7-56)	15 (8,1-28,1)	0,013
PCR, ingreso (mg/l)	6 (1,8-10,8)	1,5 (1,1-3,6)	< 0,001
PCR, 48 h (mg/l)	27,1 (22,1-27,1)	23,1 (16,3-3)	0,016
ICAMs-1, ingreso (ng/ml)	281,9 (242,5-304)	265,3 (215,3- 318,2)	0,63
ICAMs-1, 48 h (ng/ml)	289,3 (256,2-341,1)	265,6 (216,9-322,8)	0,09

ICAMs: porción soluble de las moléculas de adhesión intercelular; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.
*Contrastes mediante test no paramétricos.

TABLA 4. Concentraciones de citocinas, ICAMs-1 y PCR, según hubiera eventos isquémicos o insuficiencia cardiaca (expresados como mediana y rango intercuartílico)

Variables ^a	Eventos isquémicos (n = 22)	Sin eventos isquémicos (n = 52)	p ^b	Insuficiencia cardiaca (n = 19)	Sin insuficiencia cardiaca (n = 55)	p ^c
TNF α , ingreso (pg/ml)	2,19 (1,05-3,63)	1,56 (0,73-2,1)	0,016	2,14 (1,21-2,95)	1,53 (0,75-2,14)	0,013
TNF α , 48 h (pg/ml)	3,12 (2,19-3,99)	1,68 (1,24-2,19)	< 0,001	3,01 (2,12-3,88)	1,75 (1,31-2,32)	0,001
PCR, ingreso (mg/l)	6,1 (1,5-10,1)	1,9 (1,2-4,6)	0,009	6,9 (2,4-15,8)	1,9 (1,1-4,5)	< 0,001
PCR, 48 h (mg/l)	27,7 (22,8-33)	23,1 (16,3-30,8)	0,02	28,2 (21,2-39)	23,4 (18,7-30)	0,1
IL-6, ingreso (pg/ml)	17,4 (10,4-36)	8,5 (5,6-15,8)	0,003	22,1 (10,8-39,8)	8,6 (4,4-16,1)	< 0,001
IL-6, 48 h (pg/ml)	18,3 (14,1-59,7)	19 (8,2-31,9)	0,17	39,9 (18,1-71,1)	15 (8,1-27,6)	0,001
ICAMs-1, ingreso (ng/ml)	263,8 (235,6-301,3)	269,4 (223,5-333,1)	0,67	287,6 (248,9-300,4)	264,3 (221,5-318,2)	0,34
ICAMs-1, 48 h (ng/ml)	284 (243,9-330,9)	276,1 (231,5-323,7)	0,51	314,1 (284-378,7)	303 (280,9-363,2)	0,42

ICAMs: porción soluble de las moléculas de adhesión intercelular; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

^aComparación de variables mediante test no paramétricos.

^bEventos isquémicos frente a sin eventos isquémicos.

^cInsuficiencia cardiaca frente a sin insuficiencia cardiaca.

TABLA 5. Variables asociadas con el desarrollo de eventos isquémicos, insuficiencia cardiaca o ambos (eventos cardiovasculares) mediante análisis multivariable

	Cuarto cuartil	OR (IC del 95%)	p	Variable continua	OR (IC del 95%)	p
Eventos isquémicos	TNF α 48 h (> 2,92 pg/ml)	13,1 (3,15-54,39)	< 0,001	TNF α 48 h	19,23 (4,16-90,9)	< 0,001
	PCR al ingreso (> 6,04 mg/l)	4,21 (1,03-17,12)	0,045	PCR al ingreso	—	0,09
	Leucocitos al ingreso (> 13.300/ml)	4,16 (1,08-17,23)	0,049	—	—	—
Insuficiencia cardiaca	TNF α 48 h	9,59 (1,83-50,1)	0,007	FEVI	0,81 (0,69-0,94)	0,009
	PCR al ingreso	12,67 (2,65-60,99)	0,001	PCR al ingreso	5,71 (1,5-27,73)	0,011
	Mujeres	9,67 (1,83-50)	0,007	Mujeres	19,9 (1,57-250)	0,021
	—	—	—	Diabetes	10,7 (1,06-95,2)	0,04
Eventos cardiovasculares	TNF α 48 h	9,75 (2,17-43,8)	0,003	TNF α 48 h	9,17 (1,94-43,47)	0,005
	PCR al ingreso	17,68 (3,34-93,58)	0,001	PCR al ingreso	2,85 (1,42-5,71)	0,003

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; PCR: proteína C reactiva; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

(3,69 [2,61-4,39] y 1,87 [1,33-2,47] pg/ml; p = 0,002) con un riesgo univariable de muerte de 4,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,41-8,73; p < 0,0001) si las cifras de TNF α estaban en el cuarto cuartil (> 2,92 pg/ml).

En un análisis multivariable (ajustado por edad, sexo, diabetes, presión arterial, tabaquismo, creatinina, recuento leucocitario, IMC, tratamiento previo con ácido acetilsalicílico [AAS], FEVI y cifras de PCR, TNF α e IL-6 al ingreso y a las 48 h), sólo los valores

de TNF α a las 48 h y los de PCR al ingreso fueron predictores independientes de aparición de eventos isquémicos, insuficiencia cardiaca o la combinación de ambos (tabla 5). El recuento leucocitario al ingreso fue predictor de eventos isquémicos y la FEVI, la presencia de diabetes y el sexo femenino fueron variables clínicas predictoras de insuficiencia cardiaca. En la tabla 6 se observa que sólo los valores de PCR al ingreso y los de TNF α a las 48 h se encuentran significativamente elevados en los pacientes que tuvieron eventos

TABLA 6. Concentraciones de citocinas, ICAMs-1 y PCR según el momento del evento (expresados como mediana y rango intercuartílico)

Variables	En hospital			En seguimiento		
	Eventos cardiovasculares (n = 21)	Sin eventos cardiovasculares (n = 53)	P	Eventos cardiovasculares (n = 14)*	Sin eventos cardiovasculares (n = 56)	P
TNF α , ingreso (pg/ml)	2,14 (1,14-3,02)	1,6 (0,72-2,12)	0,22	1,95 (0,98-3,68)	1,64 (0,78-2,14)	0,11
TNF α , 48 h (pg/ml)	3,01 (1,9-3,99)	1,76 (1,26-2,31)	0,001	2,39 (1,84-3,73)	1,74 (1,31-2,3)	0,01
PCR, al ingreso (mg/l)	6,9 (2,12-15,65)	1,9 (1,15-4,39)	< 0,001	5,73 (1,84-9,5)	1,96 (1,34-4,8)	0,03
PCR, 48 h (mg/l)	28,5 (21,29-33,55)	23,48 (18,52-31,27)	0,16	27,01 (22,79-30,86)	23,36 (16,43-31,47)	0,19
IL-6, ingreso (pg/ml)	25 (11,06-39,69)	8,38 (4,26-14,21)	< 0,001	16,47 (7,5-32,16)	9,18 (5,93-15,9)	0,08
IL-6, 48 h (pg/ml)	25,31 (15,65-69,28)	17,36 (8,1-28,46)	0,01	18,17 (12,08-29,03)	18,32 (8,53-32,91)	0,86
ICAMs-1, ingreso (ng/ml)	281,92 (241,88-297,64)	266,7 (224,46-322,87)	0,87	263,81 (238,72-315,59)	272,9 (221,55-318,22)	0,85
ICAMs-1, 48 h (ng/ml)	305,5 (265,34-340,07)	267,4 (229,39-323,06)	0,08	275,45 (227,18-308,38)	279,6 (230,52-323,31)	0,88

ICAMs: porción soluble de las moléculas de adhesión intercelular; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.
*En este grupo, 4 pacientes también presentaron eventos durante la fase hospitalaria.

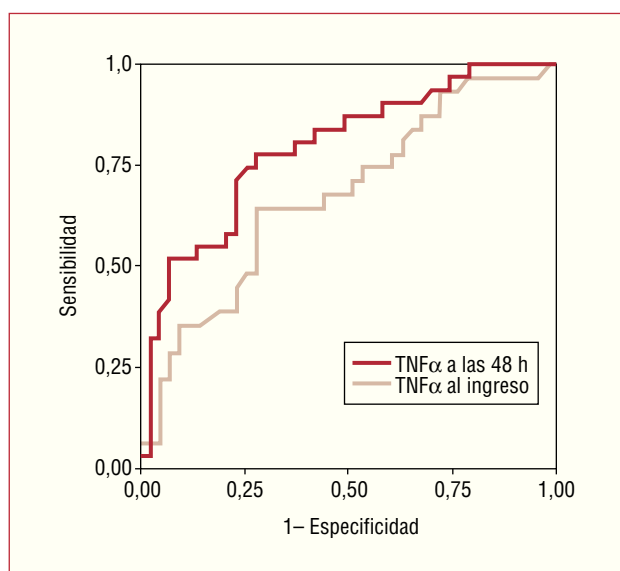


Fig. 1. Curvas ROC del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) al ingreso y tras 48 h para la detección de eventos cardiovasculares (eventos isquémicos e insuficiencia cardiaca).

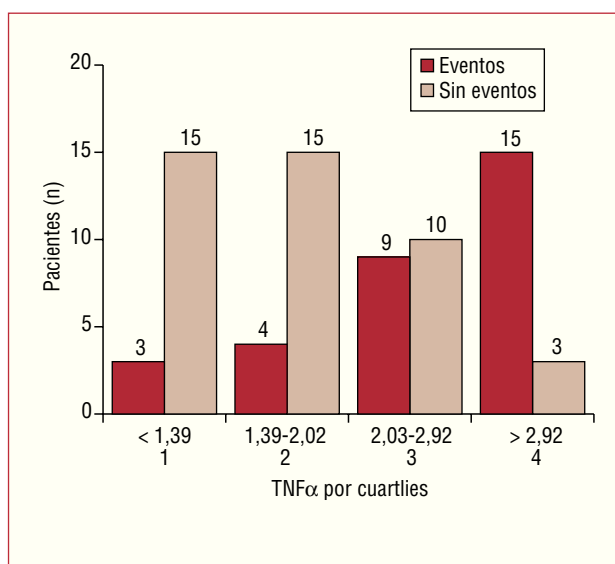


Fig. 2. Distribución del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en pg/ml tras 48 h del inicio del dolor, según hubiera eventos cardiovasculares o no (eventos isquémicos e insuficiencia cardiaca).

cardiovasculares durante el ingreso hospitalario y durante el seguimiento.

El análisis mediante curvas ROC del TNF α al ingreso y a las 48 h mostró una área bajo la curva [IC del 95%] superior en la muestra extraída a las 48 h que la del momento de ingreso (80 [68,7-89,6] y 67,7 [55,2-80,1]). Un valor de corte del TNF α en ese momento de 2,04 pg/ml confería una sensibilidad del 78% y una especificidad del 72,5% para la detección de eventos cardiovasculares en el seguimiento (fig. 1). Si el punto de corte del análisis se consideraba en 2,92 pg/ml, cifra correspondiente al inicio del último cuartil, aunque se perdía sensibilidad diagnóstica (53,8%), la especificidad alcanzaba el 93%. La figura 2 muestra esquemáticamente la distribución del TNF α a las 48 h en relación con que hubiera o no eventos cardiovasculares.

Los valores de TNF α obtenidos a las 48 h se correlacionaron significativamente de forma negativa con la FEVI ($\rho = -0,416$; $p < 0,001$); después, esta correlación se mantuvo a los 6 meses entre los 65 pacientes supervivientes ($\rho = -0,256$; $p = 0,039$). También observamos una correlación positiva entre el TNF α y la IL-6, ICAMs-1 y PCR al ingreso ($\rho = 0,269$; $p = 0,02$; $\rho = 0,444$; $p < 0,001$; y $\rho = 0,286$; $p = 0,01$, respectivamente), y tras 48 h ($\rho = 0,309$; $p = 0,007$; $\rho = 0,163$; $p = 0,1$; y $\rho = 0,418$; $p = 0,001$, respectivamente).

DISCUSIÓN

El TNF α es una citocina inflamatoria detectada en sangre periférica de pacientes con cardiopatía isquémica crónica⁸ y SCA^{9,11}. Es bien conocida su acción ino-

tropica negativa⁶ y la relación entre sus concentraciones y el grado de insuficiencia cardiaca⁷. El TNF α no sólo se sintetiza en las células inflamatorias de la pared arterial y la sangre circulante, en la zona del infarto y sus alrededores, sino también en el miocardio sano³, lo que indica que está implicado de alguna manera en el remodelado cardiaco tras el IM¹². El TNF α también ha sido directamente relacionado con el daño miocárdico tras la isquemia/reperfusion¹³, con el estrés oxidativo en el paciente con IAMEST¹¹, con la rotura y la disfunción ventricular crónica¹⁴, con la apoptosis¹⁵ y con la disfunción endotelial periférica¹⁶. Considerando estos datos, estudiamos el valor pronóstico del TNF α calculado en el momento del ingreso y a las 48 h en un grupo de pacientes con IAMEST con un protocolo de extracción de muestras que no había sido estudiado previamente.

El hallazgo principal del estudio revela que la concentración sanguínea de TNF α a las 48 h del inicio de los síntomas en pacientes con IAMEST es un predictor independiente de eventos cardiovasculares después de un período de seguimiento de 6 meses. También observamos una correlación negativa con la FEVI y una correlación positiva con otros marcadores inflamatorios de reconocido valor pronóstico. Estos resultados se obtienen en una población con un número de eventos que, aunque pueden parecer elevados, son porcentualmente muy similares a los de otros estudios publicados^{9,10}.

Los resultados muestran que los valores de TNF α fueron mayores en los pacientes que en el grupo control en la muestra de las 48 h y en la extracción al séptimo día, pero no en la muestra al ingreso. Esto podría explicarse por dos motivos: por un lado, la precocidad en la extracción de la primera muestra, en las primeras 10 h del inicio del dolor, lo que está en concordancia con datos experimentales que muestran una síntesis progresiva de TNF α desde el inicio de la isquemia o necrosis³, y por otro, la baja incidencia de insuficiencia cardiaca⁷ (predominio de clase Killip I-II) con exclusión de los pacientes con shock cardiogénico al ingreso. Este dato, junto con la falta de discriminación según los valores de TNF α al ingreso de los pacientes que fallecerían, indica que es poco probable que esta muestra tan precoz sea interesante desde el punto de vista pronóstico. Otro estudio también muestra datos concordantes⁹ con respecto al escaso valor predictivo del TNF α extraído al ingreso. Después se produce una elevación de sus concentraciones, con interesante valor pronóstico; esta elevación podría indicar que el TNF α está relacionado con la remodelación ventricular postinfarto, si bien, aunque desde hace tiempo existen datos sobre el potencial papel del TNF α en la remodelación^{3,12}, todavía no se ha aclarado totalmente si sus concentraciones representan un mero marcador o tienen un papel activo en promover dicha remodelación. Respecto a esto, puede ser interesante el hecho de que la apoptosis sea

muy importante en la remodelación postinfarto¹⁷ y que la porción soluble del receptor del TNF α se correlacione con la apoptosis en pacientes con miocardiopatía dilatada¹⁵.

El TNF α ha sido estudiado desde la perspectiva pronóstica en pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad coronaria. Varios estudios en insuficiencia cardiaca lo han identificado como un predictor independiente de mortalidad⁵ o con fuerte tendencia a ello¹⁸. En pacientes con enfermedad coronaria crónica, el estudio CARE (Cholesterol And Recurrent Events)⁸ mostró casi 3 veces más eventos si la concentración de TNF α al noveno mes del infarto se encontraba en el percentil 95. Curiosamente, los valores medios y la mediana de TNF α de este estudio (2,7 y 2,5 pg/ml, respectivamente) son similares a los obtenidos en nuestra serie al séptimo día (2,77 y 2,52 pg/ml). Este dato podría indicar que la concentración «crónica» de TNF α en plasma se obtendría ya al séptimo día tras el infarto, si bien no disponemos de muestras más allá de esa fecha. En la fase aguda del IAMEST, la elevación del TNF α estaba asociada con fallo cardiaco, arritmias y mayor alteración en la contracción segmentaria y en la perfusión con talio en un estudio con 50 pacientes¹⁹. En otro estudio⁹, los valores del receptor-1 del TNF α , pero no el propio TNF α , extraídos al ingreso eran predictores independientes de muerte e insuficiencia cardiaca en un grupo de pacientes con SCA (151 con elevación del ST). Sin embargo, en ese estudio, a diferencia del que presentamos, no se analizaron muestras más tardías de TNF α . Esta capacidad pronóstica del receptor-1 del TNF α también ha sido comunicada con pacientes con insuficiencia cardiaca crónica^{5,7}.

En nuestra serie, los valores de las dos muestras de TNF α , las de PCR y las de IL-6 de los pacientes con eventos cardiovasculares fueron mayores que las del grupo sin eventos. El análisis multivariable mostró que los valores de TNF α a las 48 h fueron predictores independientes de eventos isquémicos y de insuficiencia cardiaca. Como se ha visto en otros estudios⁹, el TNF α al ingreso no mostró capacidad pronóstica independiente; por el contrario, en ese momento los valores de PCR sí fueron predictores del desarrollo de dichos eventos, como ya se había descrito²⁰. El recuento leucocitario en el momento del ingreso también mostró capacidad predictiva independiente para eventos isquémicos cuando sus cifras se encontraban en el cuarto cuartil (> 13.300); datos parecidos al respecto fueron publicados en otras series de pacientes con IAMEST²¹. Las variables clínicas sexo femenino, diabetes y FEVI tuvieron capacidad pronóstica sobre el desarrollo de insuficiencia cardiaca, pero no de eventos isquémicos; ya se había identificado previamente estas variables como indicadores de mal pronóstico^{22,23}. La IL-6 al ingreso y a las 48 h no mostró capacidad predictiva independiente a pesar de su conocido valor predictivo en pacientes con SCA sin elevación del ST²⁴. En conse-

cuencia, podemos señalar, de acuerdo con los resultados obtenidos, que una estrategia práctica en el uso de biomarcadores en esta población podría ser la determinación precoz de PCR y/o la determinación de TNF α a las 48 h.

El análisis de las curvas ROC del TNF α muestra un área bajo la curva mayor para la muestra de las 48 h; en ese momento la sensibilidad y la especificidad sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares son moderadas (alrededor del 75%) si tomamos un punto de corte en 2,04 pg/ml. No obstante, valores de TNF α mayores, correspondientes al inicio del cuarto cuartil (2,92 pg/ml), son de mayor interés clínico, ya que revelan una alta especificidad (93%), con lo que se reduce el número de falsos positivos en el diagnóstico. Resultados similares se han comunicado para su receptor tipo-1 en el momento del ingreso en pacientes con IAMEST⁹. También hay concordancia entre nuestros resultados y los marcadores de estrés hemodinámico como el péptido natriurético tipo B (BNP) en pacientes con IAMEST. En un estudio²⁵, el riesgo relativo del último cuartil de BNP para el desarrollo de muerte, reinfarto e insuficiencia cardiaca y el análisis de las curvas ROC (el 75% de sensibilidad y especificidad para un punto de corte de 40 pg/ml) son muy parecidos a los resultados con el TNF α en nuestra serie. Estudios posteriores deberán esclarecer con mayor precisión la rentabilidad pronóstica entre ambos grupos de biomarcadores.

Finalmente, es difícil definir qué significado tiene la elevación del TNF α en esta población. En la predicción de insuficiencia cardiaca, el TNF α a las 48 h podría ser un reflejo del daño miocárdico en el territorio isquémico y de la remodelación cardiaca, como indican su correlación negativa con la FEVI y el resultado de varias líneas de investigación^{3,12,13}. En la predicción de eventos isquémicos quizá refleje, al igual que los valores elevados de PCR, un estado inflamatorio exacerbado concordante con la correlación positiva con otros marcadores (IL-6, PCR e ICAMs-1), todos ellos implicados en la cascada inflamatoria y que fisiopatológicamente inducen el desarrollo y la progresión de la enfermedad aterosclerótica¹.

Limitaciones

Nuestros resultados, y en particular el análisis multivariante, deben ser interpretados con cautela debido al tamaño muestral. Por otro lado, si bien la enfermedad multivascular es predictora de eventos en el análisis univariante, el hecho de no conocer la anatomía coronaria de todos los pacientes impide aclarar en nuestra población la relación entre enfermedad multivascular, biomarcadores y eventos cardiovasculares. No obstante, un análisis multivariante que incluyó sólo a estos pacientes (n = 67) mostró que la enfermedad de más de un vaso se sumó a las variables existentes como predicto-

ra de eventos isquémicos y eventos cardiovasculares totales (p < 0,001).

CONCLUSIONES

En los pacientes con IAMEST, nuestros resultados indican que los valores en sangre periférica de TNF α a las 48 h del inicio del dolor, junto con los de PCR al ingreso, son predictores independientes de eventos isquémicos e insuficiencia cardiaca después de 6 meses de seguimiento. La concentración de TNF α en ese momento se correlaciona con la FEVI y otros marcadores de inflamación con conocido valor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:433-46.
2. Petersen JW, Felker GM. Inflammatory biomarkers in heart failure. *Congest Heart Fail*. 2006;12:324-8.
3. Irwin MW, Mak S, Mann DL, Qu R, Penninger JM, Yan A, et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha in postinfarction dysfunctional myocardium. *Circulation*. 1999;99:1492-8.
4. Barath P, Fishbein MC, Cao J, Berenson J, Helfand RH, Forrester JS. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol*. 1990;65:297-302.
5. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055-9.
6. Herrera-Garza EH, Herrera-Garza JL, Rodríguez H, Treviño A, Ibarra M, Torre-Amione G. Importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:61-6.
7. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:3060-7.
8. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149-53.
9. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor- α receptor-1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction. The Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial infarction (C-ALPHA) Study. *Circulation*. 2005;111:863-70.
10. Arós F, Cuñat J, Loma-Osorio A, Torrado E, Boch X, Rodríguez JJ, et al. Tratamiento del infarto agudo de miocardio en España en el año 2000. El estudio PRIAMHO II. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1165-73.
11. Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, Soukhomovskaia O, Cicchitelli G, Antelli A, et al. Hydroxyl radical generation, levels of tumor necrosis factor-alpha, and progression to heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2000-8.
12. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res*. 2004;94:1543-53.
13. Gurevitch J, Frolkis I, Yuhas Y, Lifschitz-Mercer B, Merger E, Paz Y, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1554-61.

14. Sun M, Dawood F, Wen W-H, Chen M, Dixon I, Kirshenbaum Liu PP. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2004;110:3221-8.
15. Saraste A, Voipio-Pulkki LM, Laine P, Nieminen MS, Pulkki K. Soluble tumor necrosis factor receptor levels identify a subgroup of heart failure patients with increased cardiomyocyte apoptosis. *Clin Chim Acta*. 2002;320:65-7.
16. Sitges M, Roig E, Morales M, Azqueta M, Pérez Villa F, Paré C, et al. La disfunción endotelial en la miocardiopatía dilatada idiopática se asocia con disfunción ventricular y concentraciones plasmáticas elevadas de factor de necrosis tumoral. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:477-83.
17. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Bussani R, Dobrina A, Camilot D, Feroce F, et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:753-60.
18. Jordán AJ, Esteban A, García M, Monmeneu JV, Espinosa D, Reyes F, et al. Valor pronóstico de los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:160-7.
19. Hirschl MM, Gwechenberger M, Binder T, Binder M, Graf S, Stefanelli T, et al. Assessment of myocardial injury by serum tumor necrosis factor alpha measurements in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1996;17:1852-9.
20. Suleiman M, Khatib R, Agmon Y, Mahamadid R, Boulos M, Kapeliovich M, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:962-8.
21. Núñez J, Fácila L, Llácer A, Sachis J, Bodí V, Bertomeu V, et al. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:631-9.
22. Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo E, Gimeno-Blanes JR, Lacunza-Ruiz J, Valdesuso R, et al. Mortalidad a corto y largo plazo en mujeres con infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2006;11:1112-22.
23. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold MO, Warnicka JW, et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1446-53.
24. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi A, Ginnetti F. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 day of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99:2079-84.
25. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, et al. B-Type Natriuretic Peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: An ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:335-9.