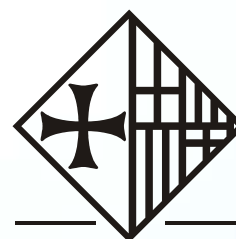




XII Reunión de Insuficiencia Cardíaca

6-8 Mayo 2010

Palacio de Congresos - Santa Eulalia del Río (Ibiza)



HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Inflamación e IC

Jordi Casademont
jcasademont@santpau.cat

Guión: Inflamación e IC

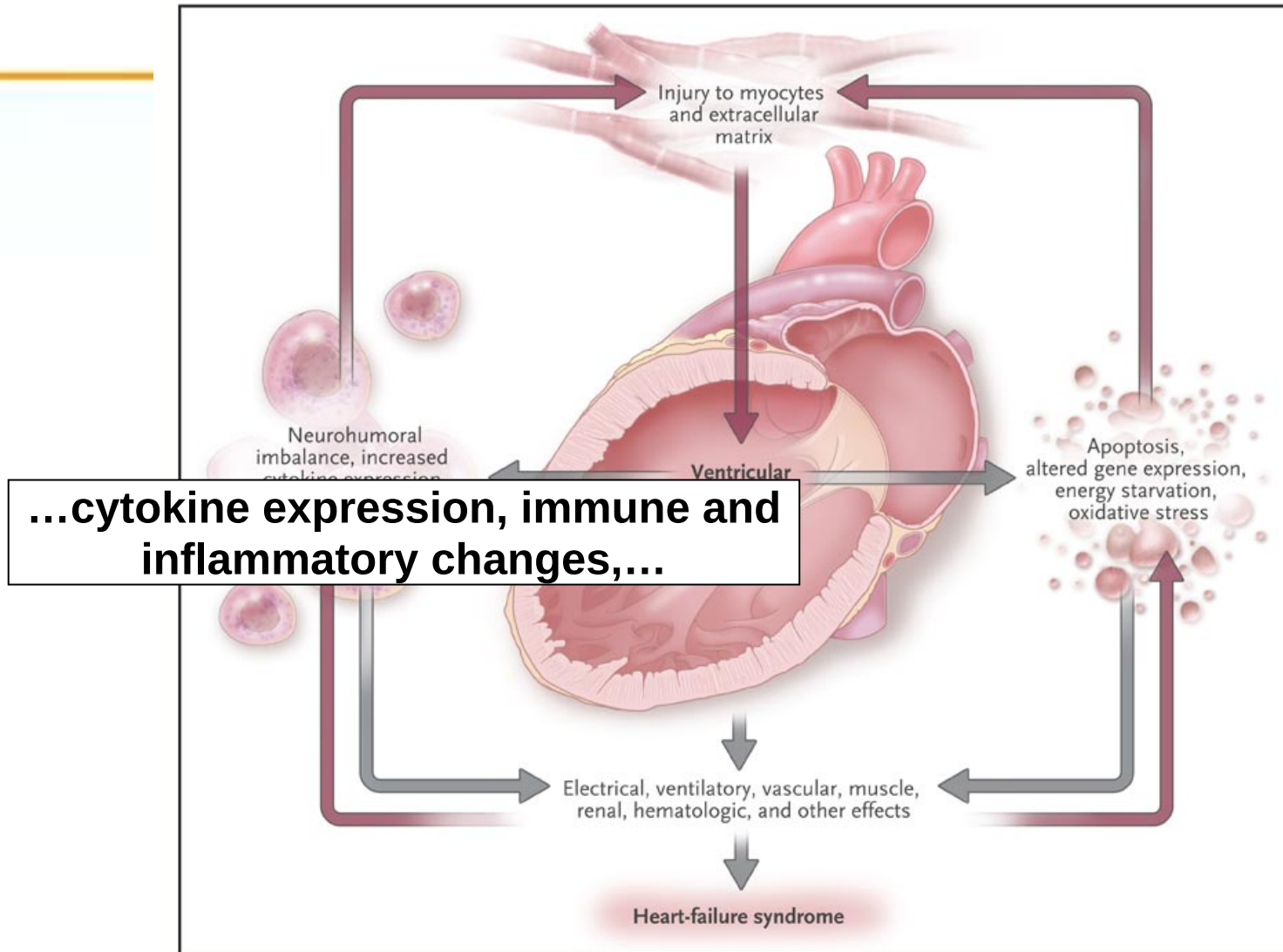
1. Existe
2. Se autoperpetúa
3. Tiene efectos sobre el corazón
4. ¿Qué la provoca?
5. Tratamientos dirigidos a modularla

- Descartar toda IC con relación “evidente” con inflamación:
 - miocarditis agudas y secuelas (víricas...)
 - IC en el contexto de enfermedades inflamatorias (AR, sacoidosis...)
 - disfunción miocárdica en la sepsis

⇒ IC como fase final de diversas situaciones “no inflamatorias” (HTA, valvulopatías, isquemia...)

1.- La inflamación en IC existe

Pathophysiology of Systolic Heart Failure



McMurray J. N Engl J Med 2010;362:228-238



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

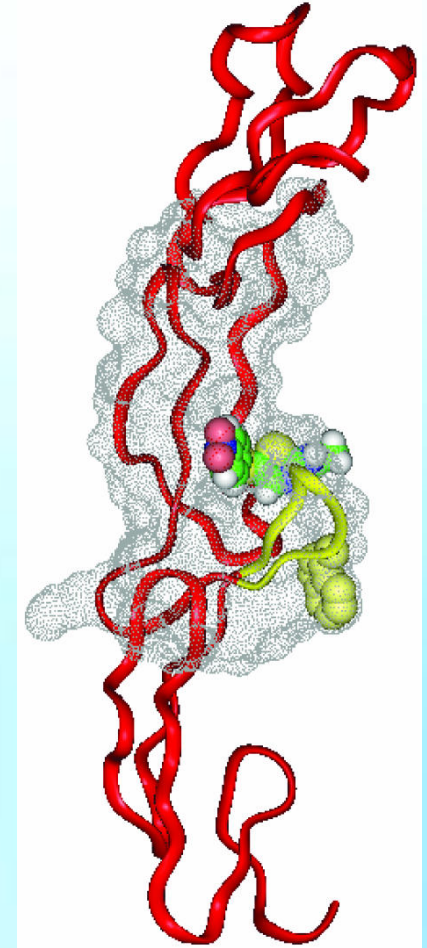
1.- La inflamación en IC existe

- 1956 PCR ↑ IC
 - afinidad por polisacárido-C del pneumoco
 - Ac no específico contra polisacáridos bacterianos
 - facilita su fagocitosis (neutrófilos, monocitos y macrófagos)
 - activa vía clásica del complemento
 - producida por hepatocito en respuesta a IL-6

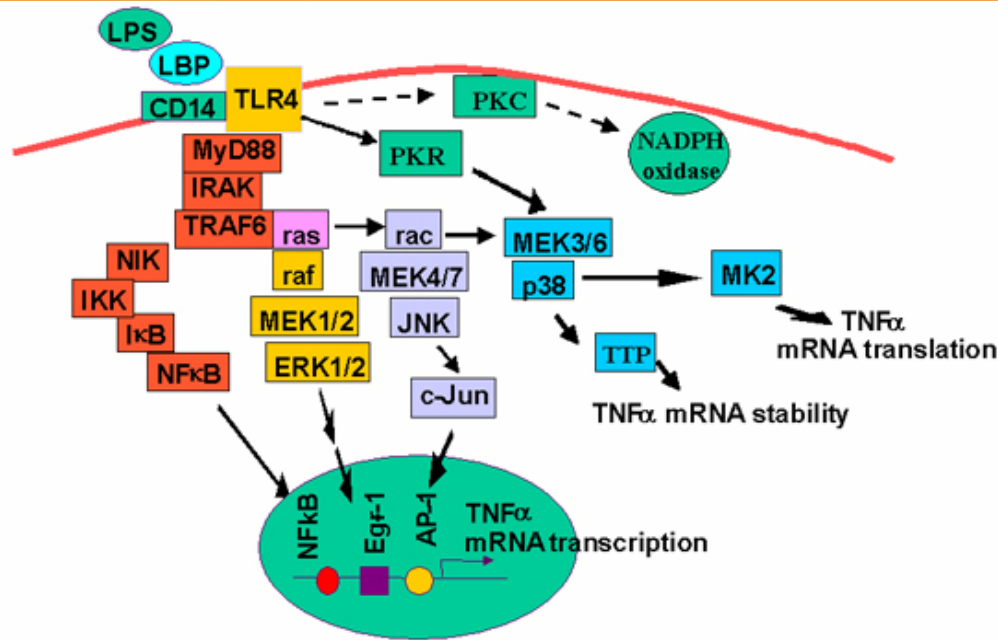
1.- La inflamación en IC existe

Citocinas

- “factores de crecimiento de la respuesta inmune”
 - Propagan y magnifican la respuesta inmune
 - Reclutan células en el área inflamada
 - Estimulan la proliferación y división celular
- 1990 $\text{TNF}\alpha$ (y receptores solubles de TNF)
 - Familia de pirógenos endógenos que se secretan en respuesta a endotoxinas bacterianas
 - Estimulación macrófagos y monocitos para secretar IL-1
 - Quimiotaxis de neutrófilos, monocitos y linfos; síntesis hepática de fibrinógeno y otros reactantes fase aguda
 - Estimula la secreción de IL-6
 - Estimula linfos T citotóxicos
 - $\uparrow$ PCR

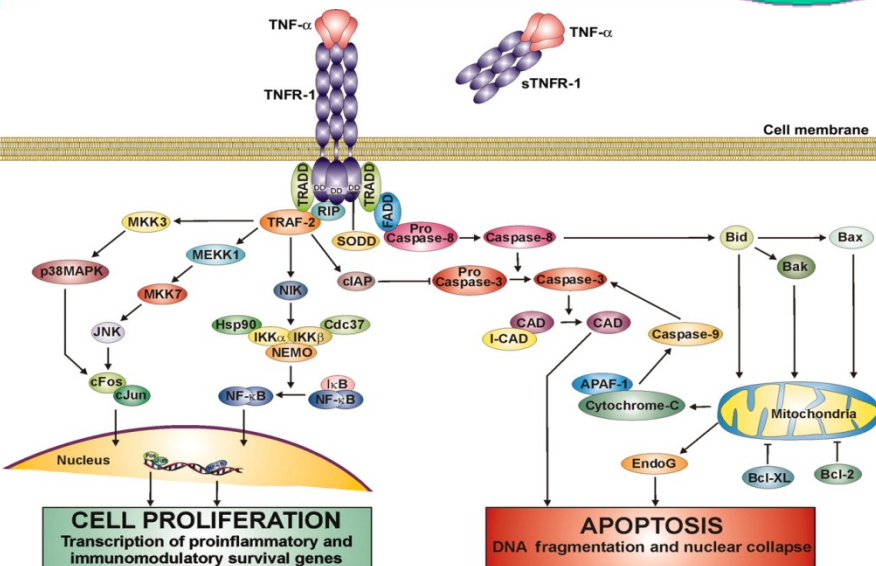


1.- La inflamación en IC existe



↑ TNF α

Cambios moleculares y celulares
 Expresión de citocinas inflamatorias
 Reexpresión programa genómico
 Alteraciones en el balance MMP/TIMP
 Alteración homeostasis Calcio
 Proliferación celular
 Apoptosis



MMP: metaloproteinasas de la matriz
 TIMP: inhibidores tisulares de las MMP

1.- La inflamación en IC existe

Otras evidencias de “Inflamación”

- Activación complemento¹
- Autoanticuerpos miosina, troponina-I, receptores β_1 ...²
- $\uparrow$ ICAM y VCAM en Bx³
- $\uparrow$ MHC clase II⁴
- Factores de crecimiento, MCP-1, MIP-1 α ...^{5,6}

(MCP-1:péptido-1 quimioatrayente de monocitos)

(MIP-1: proteína inflamatoria de los macrófagos-1 α)

1: Clark DJ, et al. Am Heart J. 2001;141:684-90.

2: Caforio AL, et al. Autoimmunity. 2001;34:199-204.

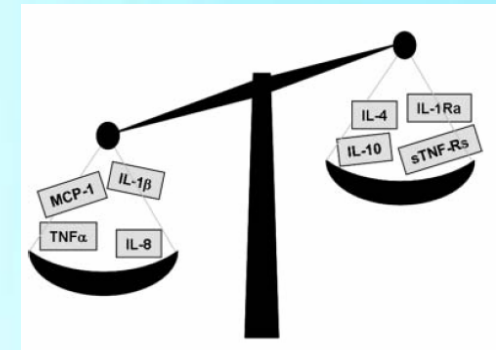
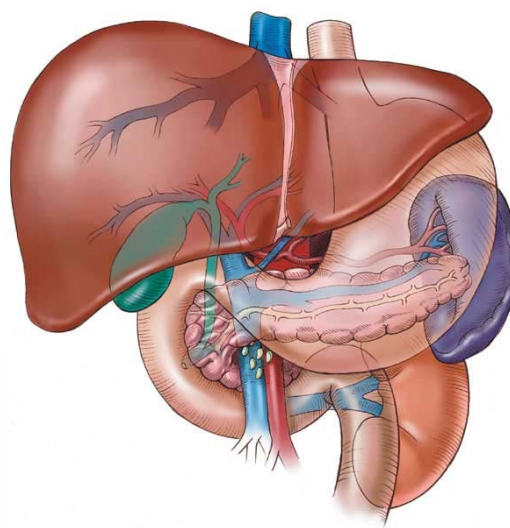
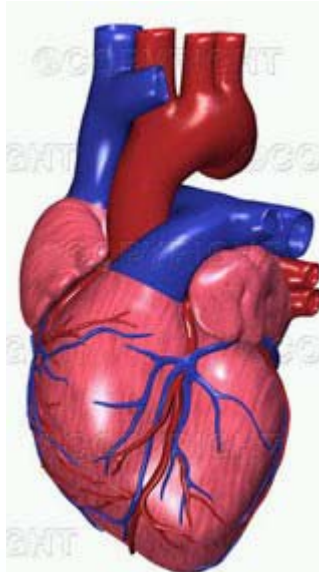
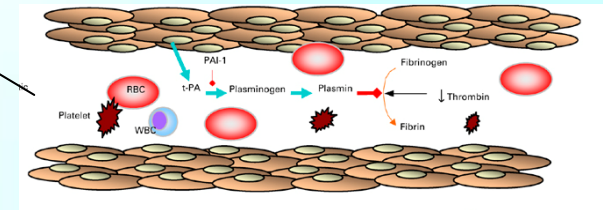
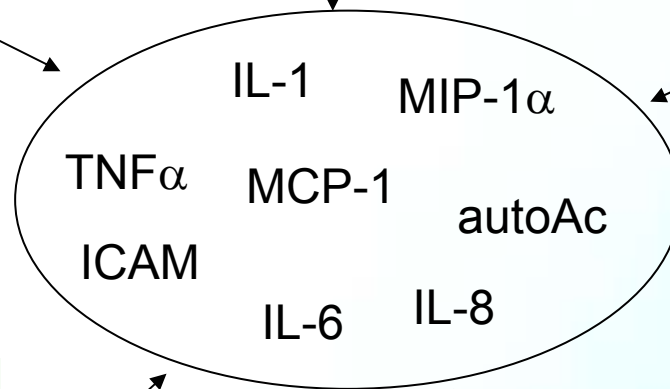
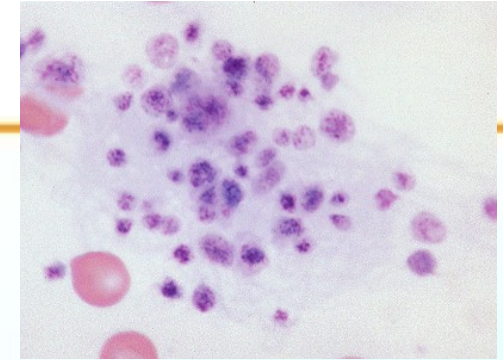
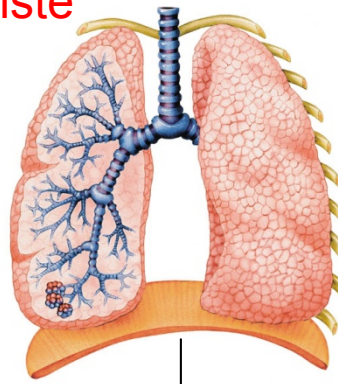
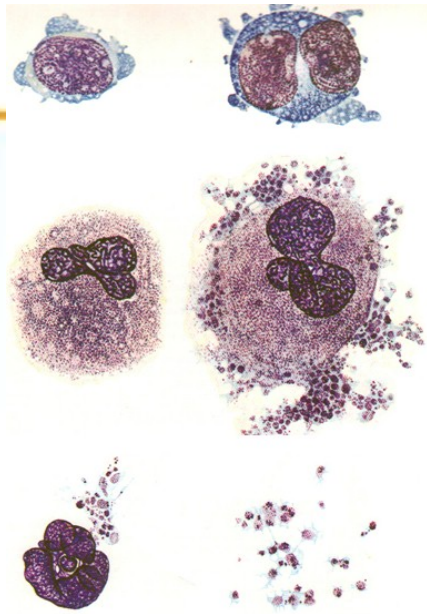
3: Noutsias M, et al. Circulation. 1999;99:2124-31.

4: Limas C, et al. Am Heart J. 1994;127:382-6.

5: Yudkin JS, et al. Lancet. 2005;365:1817-20.

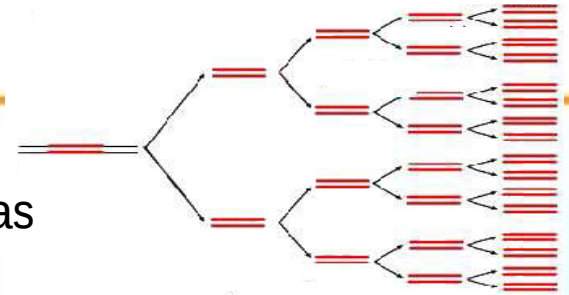
6: Adamopoulos S, et al. Eur J Heart Fail. 2001;3:517-26.

1.- La inflamación en IC existe



2.- La inflamación se autoperpetúa

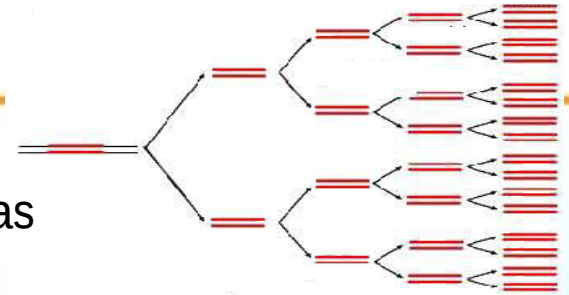
- cascada de amplificación de citoquinas inflamatorias



- activación NF- κ B (factor de transcripción ubicuo implicado en la regulación de la inmunidad innata, supervivencia, proliferación y diferenciación celular)
- Radicales libres (ROS)
- Interacción entre macrófagos y fibroblastos

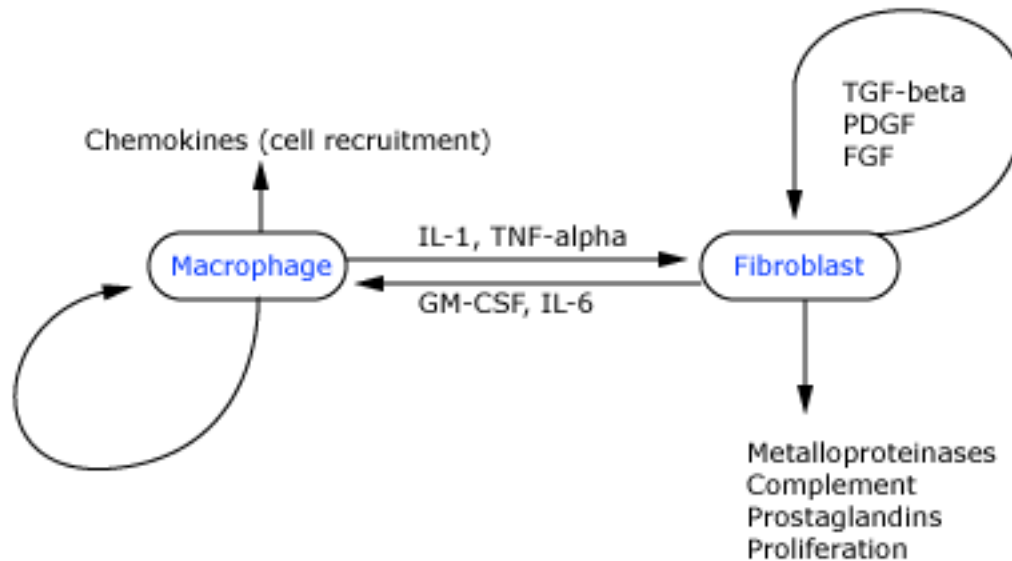
2.- La inflamación se autoperpetúa

- cascada de amplificación de citoquinas inflamatorias



- activación NF- κ B (factor de transcripción ubicuo implicado en la regulación de la inmunidad innata, supervivencia, proliferación y diferenciación celular)
- ROS (imatge)
- Interacción entre macrófagos y fibroblastos

Cytokine networks in the perpetuation of inflammation



The cytokine networks responsible for the perpetuation of inflammation are primarily based upon the interaction between macrophages and fibroblasts.

3.- La inflamación ejerce un efecto negativo sobre el corazón

- PCR: predictor independiente de mortalidad MDI y se correlaciona con el grado de IC^{1,2}
- TNF α . Elevado en pacientes con IC ³ y niveles se relacionan con la gravedad ⁴
- $\uparrow$ IL-6: mayor riesgo de desarrollar IC⁵ y mortalidad⁶
- ...

1: Ishikawa C, et al. Circ J. 2006;70:857-63.

2: Rosen BD, et al. J Am Coll Cardiol. 2007;49:594-600.

3: Aukrust P, et al. Am J Cardiol. 1999 83:376-82.

4: Torre-Amione G, et al. (SOLVD). J Am Coll Cardiol. 1996 27:1201-6.

5: Satoh S, et al. Int J Cardiol. 2006;111:405-12.

6: Deswal A, et al. Circulation. 2001;103:2055-9.

3.- La inflamación ejerce un efecto negativo sobre el corazón

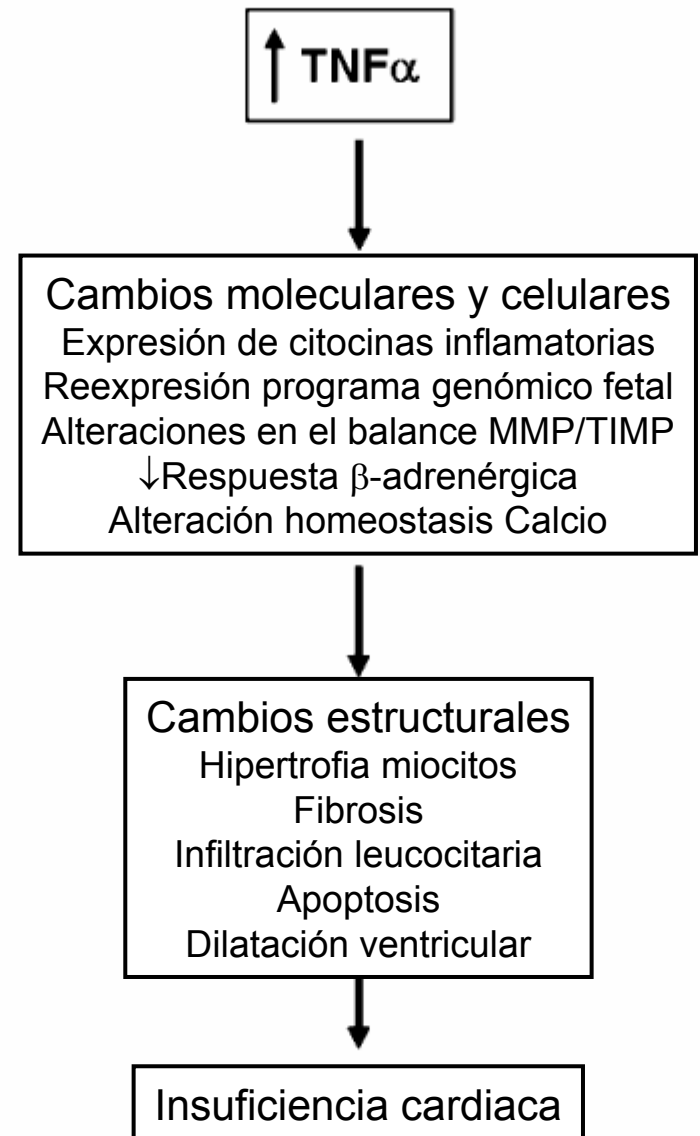
⇒ La citocinas proinflamatorias ejercen un efecto inotrópico negativo *in vitro*¹

- $\text{TNF}\alpha$: ↓ contractilidad cardíaca por alteración homeostasis calcio intracelular²
- Degradación matriz extracelular³
- Efectos negativos sobre función endotelial y resistencia insulina
- Diversas otras citocinas...

1: Greenberg B, et al. Circulation. 1995;91:2573-81.

2: Aukrust P, et al. Am J Cardiol. 1999 83:376-82.

3: Matsusaka H, et al. Hypertension. 2006;47:711-7.



4.- ¿Qué provoca la inflamación?

1. Sobrecarga mecánica (volumen, torsión...) → IL-8¹
2. Hipoxia e isquemia → ROS → NF-κB → TNFα → MCP-1 y IL-8^{1,2}
3. LDL-Ox → diversas citocinas³
4. TLR (toll-like receptors -Receptores inmunidad natural. Poseen especificidad en el reconocimiento de patrones moleculares: ROS, Heat-shock proteins, microbios... ¿Puente entre infección e inflamación?-)⁴
5. Microbios (*Chlamydia pneumoniae*, CMV...¿"Mimetismo molecular"?)-> infecciones recurrentes pulmonares → activación citocinas⁵

1: Singal PK, et al. Cardiovasc Res. 1998;40:426-32.

2: Li N, et al. FASEB J. 1999;13:1137-43.

3: Janabi M, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1953-60.

4: Eriksson U, et al. Nat Med. 2003;9:1484-90.

5: Calabrese F, et al. Cardiovasc Res. 2003;60:11-25.

4.- ¿Qué provoca la inflamación?

6. Neurohormonas:

- Angiotensina II → activación de leucocitos circulantes → ROS, NF- κ B → moléculas de adhesión endotelial, citocinas diversas...¹
- Aldosterona → activación linfocitos, monocitos y células endoteliales...²
- Activación β -adrenérgica → activación subtipos linfocitos³

Teoría neurohormonal $\Leftrightarrow$ Teoría inflamatoria

1: Brasier AR, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:1257-66.

2: Joffe HV, et al. Heart Fail Rev. 2005;10:31-7.

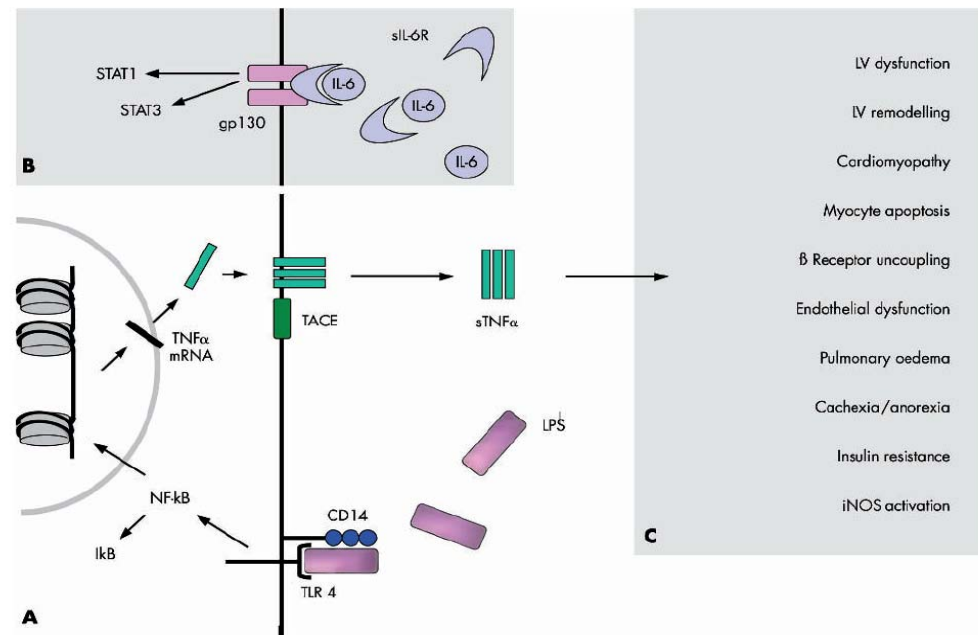
3: Werner C, et al. Basic Res Cardiol. 2001;96:290-8.

4.- ¿Qué provoca la inflamación?

7. Hipótesis endotoxínica o “del intestino”¹⁻³:

- episodios de edema e isquemia intestinal → alteración barrera → translocación bacteriana → liberación de LPS a circulación → citocinas

- efecto diuréticos?
- descontaminación intestinal⁴



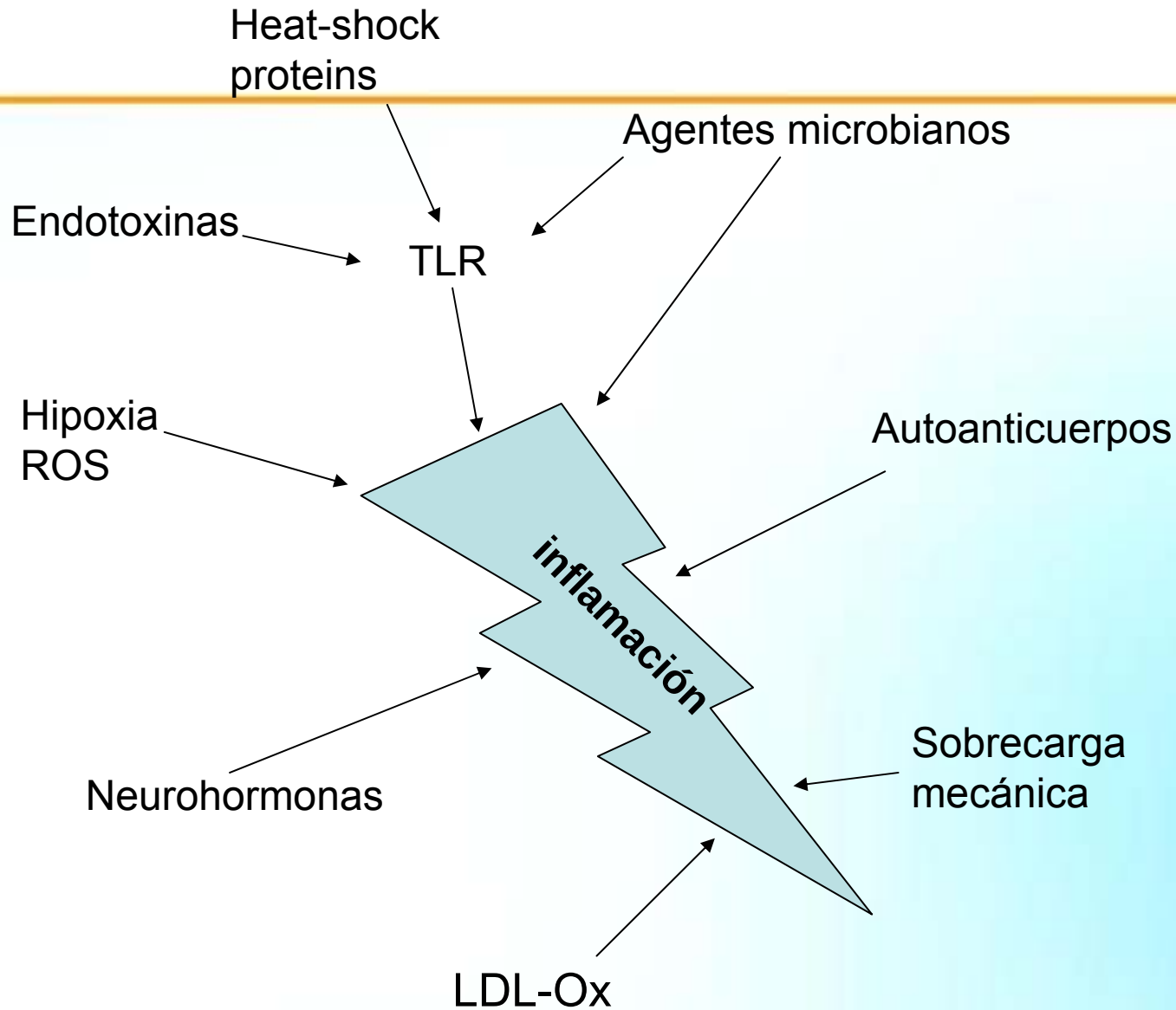
1: Niebauer J, et al. Lancet. 1999;353:1838-42.

2: Peschel T, et al. Eur J Heart Fail. 2003;5:609-14.

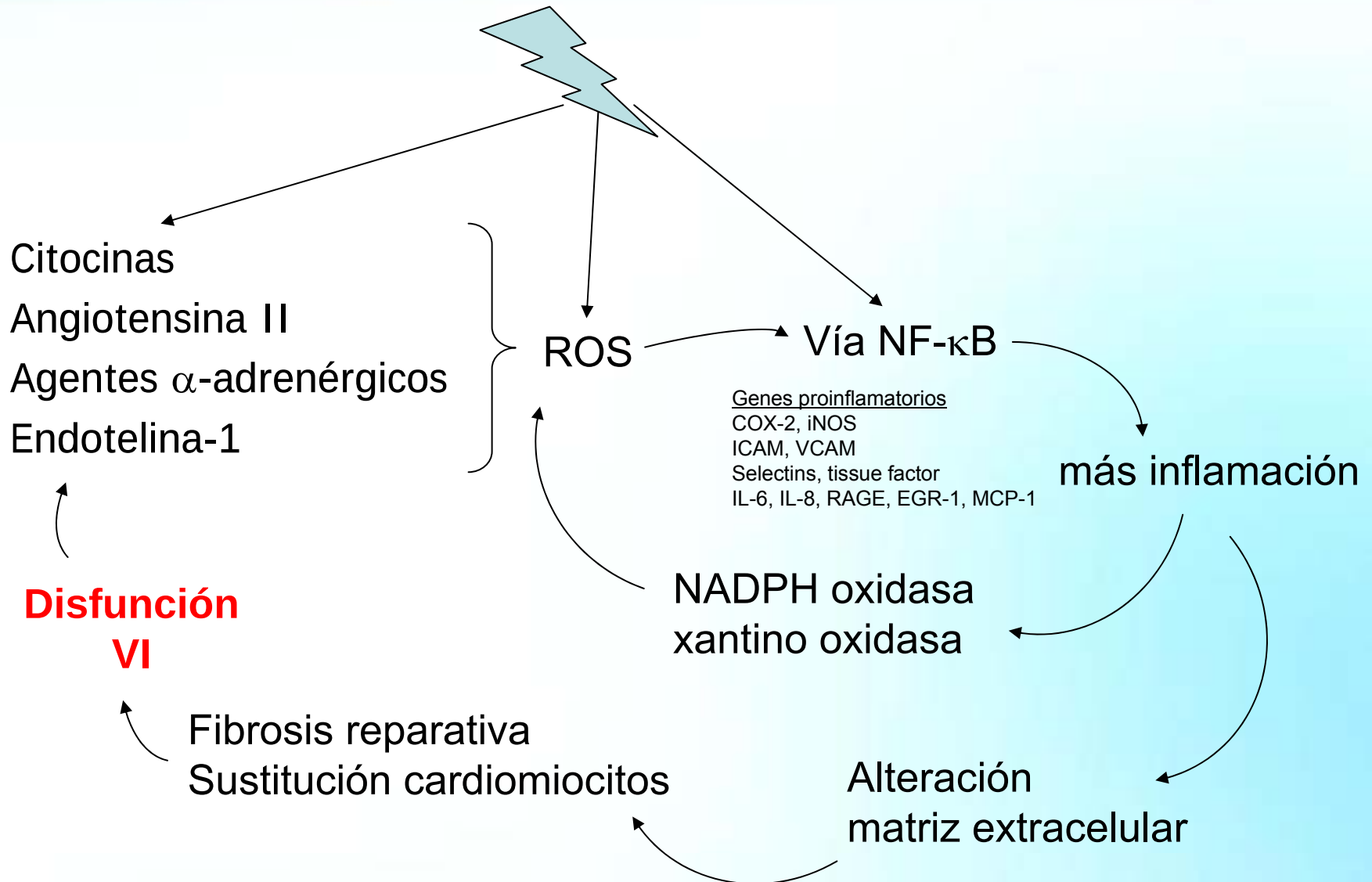
3: Sandek A, et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11:632-9.

4: Conraads VM, et al. Eur J Heart Fail. 2004;6:483-91.

4.- ¿Qué provoca la inflamación?



Inflamación



5.- Tratamientos “antiinflamatorios”

Anticitocinas: $\text{TNF}\alpha$

- Etanercept (RENAISSANCE, RECOVER)
- Infliximab (ATTACH)

⇒ Malos resultados

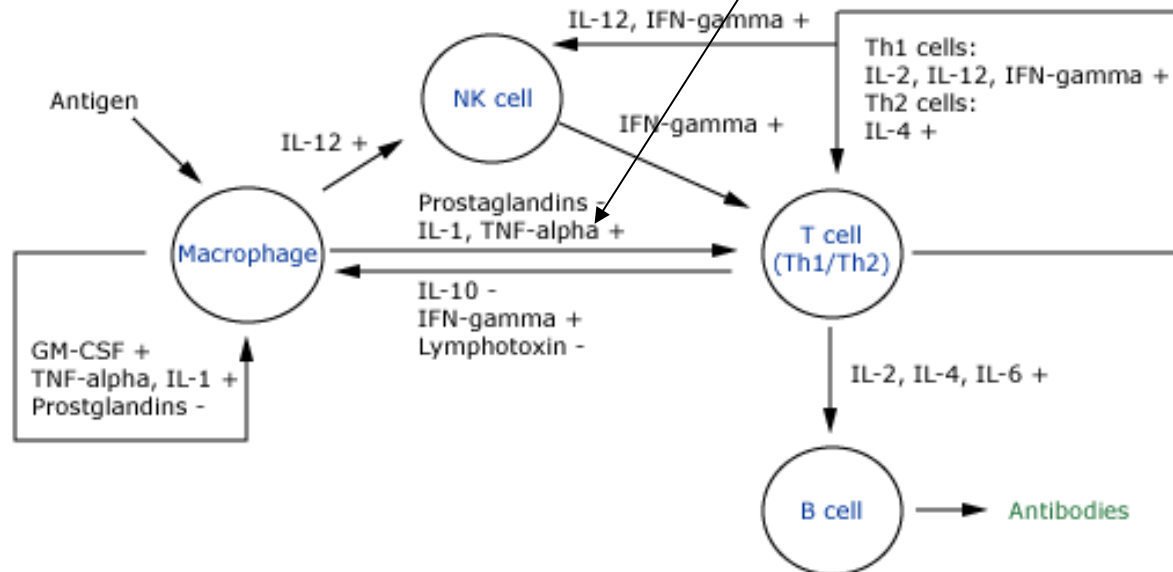
- 1) TNF a niveles fisiológicos es un estímulo para el crecimiento y protege células de hipoxia (efecto citoprotector en lesiones agudas –IAM...-)
- 2) Efecto adverso directo (Ac. se une al TNF que expresan células → efecto citotóxico directo, apoptosis... Bueno en AR, inflamatorias intestinales, pero no en cardiomiocitos)
- 3) En los estudios, pocos pacientes en Clase IV (INF más alto...)
- 4) El sistema inmune es redundante

5.- Tratamientos “antiinflamatorios”

Anticitocinas

- ⇒ ¿Dosis? ¿Subgrupos?
- ⇒ ¿Inhibición síntesis o liberación?
- ⇒ ¿IL-1, IL-6, IL-8, MIP-1 α , MCP-1, ...?

Cytokines in normal immunity



Inmunomodulación

- CELACADE: Vasogen
- Tratamiento ex vivo de sangre con ozono → Administración IM → eliminación células apoptóticas → respuesta ANTI-inflamatoria sistémica
- Acción no específica, de amplio espectro, ↓ citocinas proinflamatorias, y ↑ antiinflamatorias

⇒ ACCLAIM trial: mejor calidad de vida ¿Subgrupos –IAM–?

Inmunoglobulinas

- Efectos biológicos no demasiado claros (acción antiinflamatoria “natural”, confusión sistema inmunitario...)
- Miocarditis agudas y dilatadas idiopáticas
- Resultados contradictorios¹⁻³
- Muchos problemas de interpretación (falta de Bx, resolución espontánea...)

1: Maisch B, et al. Herz. 2004;29:624-36.

2: Gullestad L, et al. Circulation. 2001;103:220-5.

3: McNamara DM, et al. Circulation. 2001;103:2254-9.

Inmunoabsorción

- Plasmaféresis en la que se eliminan algunos Ac. específicos
- Ac. contra receptores β_1 , miosina, troponina-I...
- Mejora de la función VI^{1,2}
- Un estudio de 200 pacientes en marcha³

1: Felix SB, et al. J Am Coll Cardiol. 2002;39:646-52.

2: Staudt A, et al. Am Heart J 2006;152:712e1-6.

3: Felix SB, et al. Autoimmunity. 2008;41:484-9.

Otros

- Pentoxifilina: una xantina con efecto inhibitorio de TNF- α en monocitos/macrófagos (inhibidor de fosfodiesterasa)¹
- Alopurinol (inhibe xantino oxidasa -fuente anión superóxido-) ↓ consumo de O₂, mejora función endotelial²
- Estatinas (efecto pleiotrópico –síntesis NO...-)
- Antioxidantes (Vit C, E, CoQ, N-acetil-cisteína...) Poco efecto³
- Inhibidores metaloproteinasas (doxiciclina⁴)
- Talidomida⁵
- Methotrexate, Carvedilol, Nebivolol, Corticoides, Pentraxinas, etc⁶...

1: Sliwa K, et al. Lancet. 1998;351:1091-3.

2: Gavin AD, et al. Heart. 2005;91:749-53.

3: Berry CE, et al. J Physiol. 2004;555:589-606.

4: Camp TM, et al. J Heart Lung Transplant. 2004;23:729-36.

5: Gullestad L, et al. Am Heart J. 2002 ;144:847-50.

6: Aukrust P, et al. Ann Med. 2005;37:74-85.

5.- Tratamientos “antiinflamatorios”

Mejor selección de pacientes

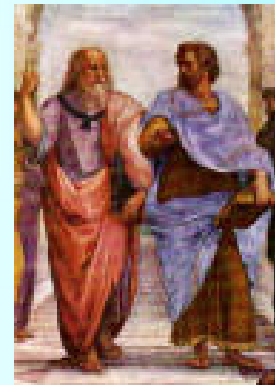
más graves ↔ menos graves

IC aguda ↔ IC crónica agudizada ↔ IC crónica

inflamación indeseable ↔ autoinmunidad ↔ infección

¿Es diferente la IC hipertensiva, diabética, isquémica, vírica...?

⇒ ¡Mejor conocimiento!



Cocclusiones

1. Evidencia de proceso inflamatorio activo en IC “no inflamatoria”
2. El proceso inflamatorio tiende a perpetuarse
3. La inflamación contribuye al desarrollo y evolución de la IC (¿“mala resolución” del proceso inflamatorio?)
4. Origen diverso (¿cuánto contribuye cada factor en la diversas formas de IC?)
5. Posiblemente una fase demasiado prematura para poder aplicar e interpretar tratamientos inmunomoduladores



Jordi Casademont- IC-Eivissa 2010

3.- La inflamación ejerce un efecto negativo sobre el corazón

- $\uparrow$ ROS
 - Disfunción cardíaca por:
 - peroxidación lípidos membrana
 - ADN
 - proteínas
 - cardiomiocitos: SERCA, canales y miofibrillas
 - fibroblastos: colágeno, fibronectina, metaloproteinasas de la matriz

Otras evidencias de “Inflamación”

- Activación complemento¹
- Autoanticuerpos miosina, troponina-I, receptores β_1 ...²
- $\uparrow$ ICAM y VCAM en Bx³
- $\uparrow$ MHC clase II⁴
- Factores de crecimiento, MCP-1, MIP-1 α ...^{5,6}
- $\uparrow$ leucocitos (16.940 pacientes; seguimiento 23 años). Relación con el cuartil⁷

(MCP-1:péptido-1 quimioatrayente de monocitos)

(MIP-1: proteína inflamatoria de los macrófagos-1 α)

1: Clark DJ, et al. Am Heart J. 2001;141:684-90.

2: Caforio AL, et al. Autoimmunity. 2001;34:199-204.

3: Noutsias M, et al. Circulation. 1999;99:2124-31.

4: Limas C, et al. Am Heart J. 1994;127:382-6.

5: Yudkin JS, et al. Lancet. 2005;365:1817-20.

6: Adamopoulos S, et al. Eur J Heart Fail. 2001;3:517-26.

7: Engström G, et al. Circ Heart Fail. 2009;2:217-22.

3.- La inflamación ejerce un efecto negativo sobre el corazón

- Dos tipos fundamentales de enfermedades con etiopatogenia inflamatoria:
 1. La inflamación es un evento inicial patogénico (no necesariamente EL evento)
 - ($\approx$ AR, Crohn, Alzheimer, Asma, DM I, Arteriosclerosis...)
 2. La enfermedad se desarrolla por mala resolución del proceso inflamatorio inicial (fibrosis...)
 - (cirrosis hepática, fibrosis pulmonar...)
- IC: posiblemente predominio de tipo 2