

Elevada prevalencia de anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos con actividad agonista en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda severa

MAURICIO B. ROSENBAUM[△], INES FERRARI, MARIANO LEVIN, EVELYN MAHLER, D. ALEJANDRO FRANCO, CLAUDIO MILITELLO, MARCELO V. ELIZARI[△], PABLO A. CHIALE[△], JILL KALMAN, VALENTIN FUSTER

Servicio de Cardiología, Hospital José María Ramos Mejía, Buenos Aires, y Service of Cardiology, Mount Sinai Hospital, New York, USA

Trabajo recibido para su publicación: 10/97 Aceptado: 10/97

Dirección para separatas: Hospital Ramos Mejía, Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina

[△] Miembro Titular SAC

[°] FACC

Anticuerpos estimulantes que reconocen los receptores β adrenérgicos han sido descritos en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática, miocarditis aguda, enfermedad de Chagas y arritmias ventriculares primarias. La prevalencia de esos anticuerpos en pacientes con cardiopatía isquémica y su vinculación con la severidad de la disfunción ventricular izquierda resultante son desconocidas. La prevalencia de anticuerpos estimulantes que reconocen los receptores β adrenérgicos con actividad agonista fue estudiada en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda severa en comparación con pacientes con cardiopatía isquémica y función ventricular izquierda normal o moderadamente deprimida, con cardiomiopatía dilatada idiopática y controles sanos. Los anticuerpos estimulantes que reconocen los receptores β adrenérgicos séricos fueron detectados por un inmunoensayo enzimático (ELISA) utilizando péptidos sintéticos β 1 y β 2 adrenérgicos (segunda asa extracelular). La actividad funcional de la inmunoglobulina G de los mismos pacientes fue evaluada por las modificaciones de la frecuencia de latidos en un cultivo de cardiomiocitos de ratas recién nacidas. La Tabla resume los resultados:

	FEVI%	n	ELISA positivo			Prueba funcional positiva
			β 1	β 2	β 1 y β 2	
CS		10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)
CDI	7-34 (\bar{x} : 15)	14	5 (36%)	3 (21%)	7 (50%)	6 (43%)
CI	35-70 (\bar{x} : 52)	7	1 (14%)	1 (14%)	1 (14%)	—
CI-DVIS	8-33 (\bar{x} : 15)	11	4 (36%)	1 (9%)	5 (45%)	6 (54%)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. CS: controles sanos. CDI: cardiomiopatía dilatada idiopática. CI: cardiopatía isquémica. CI-DVIS: cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda severa.

Estos resultados mostraron un coeficiente de regresión significativa para los pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda severa (r : 0,875; p : 0,001) y cardiomiopatía dilatada idiopática (r : 0,655; p : 0,021). El suero de pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda severa contiene anticuerpos que reconocen y estimulan los receptores β adrenérgicos, con una prevalencia similar a la de los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática. Ello sugeriría que en la cardiopatía isquémica con disfunción ventricular izquierda severa el importante daño miocárdico isquémico podría inducir una respuesta inmu-

norregulatoria anormal que involucra a los receptores β adrenérgicos por mecanismos desconocidos o la presencia de una cardiomiopatía concomitante no sospechada. En cualquier caso, la demostración de la presencia de estos anticuerpos puede modificar en forma sustancial los conceptos actuales sobre la patogenia y terapéutica de los pacientes coronarios en la etapa dilatada y terminal de su enfermedad. *REV ARGENT CARDIOL* 1998; 66 (2): 151-158.

Palabras clave Cardiomiopatía dilatada idiopática - Receptores β adrenérgicos - Isquemia miocárdica - Anticuerpos

La presencia de anticuerpos séricos que reconocen los receptores betaadrenérgicos de las células miocárdicas ha sido demostrada en cardiopatías de diversa etiología: la cardiomiopatía dilatada idiopática, (1) la miocarditis aguda viral, (2) la cardiomiopatía chagásica crónica (3) y las arritmias ventriculares primarias. (4) Por su capacidad para producir una estimulación sostenida en los receptores β adrenérgicos cardíacos, esos anticuerpos han sido implicados en la patogenia de las cardiopatías mencionadas. Observaciones clínicas y experimentales recientes indican que los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos pueden generar severas alteraciones estructurales (5) y funcionales del miocardio (6) y desempeñar un papel en la génesis de las arritmias ventriculares que acompañan a la cardiomiopatía dilatada idiopática. (7)

La información disponible acerca de la presencia de anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos en la cardiopatía isquémica es muy limitada y se desconoce si su prevalencia guarda alguna relación con la magnitud de la disfunción ventricular de etiología isquémica.

El objetivo de este estudio fue evaluar en forma comparativa la prevalencia de anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos con actividad agonista en pacientes con cardiopatía isquémica y severa disfunción ventricular izquierda, cardiopatía isquémica con función ventricular normal o levemente deprimida y cardiomiopatía dilatada idiopática. Los resultados muestran, por primera vez, que la cardiopatía isquémica con severa disfunción ventricular izquierda se acompaña de una prevalencia elevada de anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos, hallazgo que podría modificar de manera sustancial los conceptos

actuales sobre la patogenia y terapéutica de los pacientes en la etapa dilatada y terminal de esta patología.

MATERIAL Y METODO

Pacientes

Se estudiaron 32 pacientes y 10 controles sanos con serología negativa para la enfermedad de Chagas. Dieciocho pacientes padecían una cardiopatía isquémica (11 con disfunción ventricular izquierda severa y 7 con función ventricular izquierda normal o levemente deprimida) y 14 una cardiomiopatía dilatada idiopática con un grado de disfunción ventricular izquierda comparable a la de los pacientes isquémicos con compromiso severo de la función ventricular.

La Tabla 1 describe la edad, el diagnóstico clínico y la fracción de eyección ventricular izquierda en reposo en los 32 pacientes estudiados.

Una vez completados los estudios cardiológicos (electrocardiograma en reposo, ecocardiograma bi-

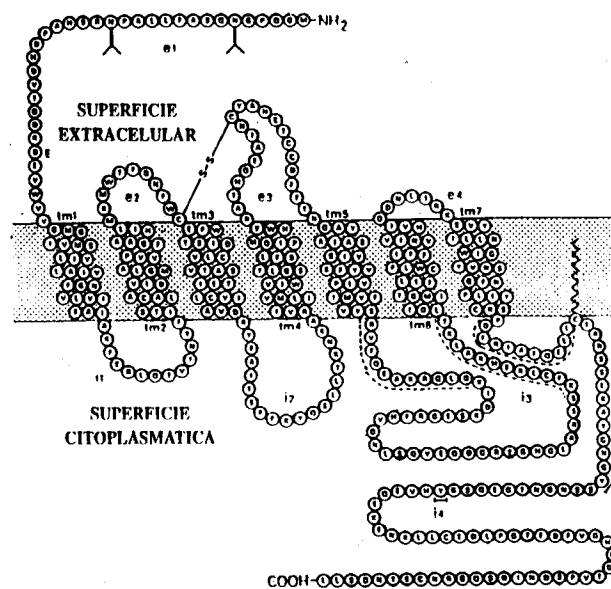


Fig. 1. Modelo de receptor β adrenérgico humano que muestra los 7 segmentos transmembranales (tm1 a tm7), las tres aspas extracelulares (e2, e3 y e4) y las tres aspas intracelulares (i1, i2 e i3) y los extremos terminales extracelular NH₂ (e1) e intracelular COOH (i4).

Tabla 1

Diagnóstico	N° de pacientes	Edad	FEVI
CI	7	43-69 (\bar{x} : 53)	35-70 (\bar{x} : 52)
CI/DVIS	11	39-82 (\bar{x} : 55)	8-33 (\bar{x} : 15)
CDI	14	29-63 (\bar{x} : 49)	7-34 (\bar{x} : 15)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. CI: cardiomiopatía isquémica. CI/DVIS: cardiomiopatía isquémica con disfunción ventricular izquierda severa. CDI: cardiomiopatía dilatada idiopática.

Tabla 2

Diagnóstico	n	Ensayo inmunoenzimático positivo			Prueba funcional positiva
		$\beta 1$	$\beta 2$	$\beta 1$ y $\beta 2$	
CI	7	1 (14%)	1 (14%)	1 (14%)	—
CI/DVIS	11	4 (36%)	1 (9%)	5 (45%)	6 (54%)
CDI	14	5 (36%)	3 (21%)	7 (50%)	6 (43%)
CS	10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)

CI: cardiopatía isquémica. CI/DVIS: cardiopatía isquémica con disfunción ventricular izquierda severa. CDI: cardiopatía dilatada idiopática.

dimensional, monitoreo electrocardiográfico ambulatorio con sistema Holter, ventriculograma radioisotópico con Tc 99m y cinecoronariografía), se extrajeron muestras de sangre, que fueron procesadas para separar los sueros y las fracciones IgG. Las muestras de IgG fueron dializadas con 10 mM NaH_2PO_4 y 150 mM de NaCl (PBS) para detectar los anticuerpos antirreceptores betaadrenérgicos por ensayo inmunoenzimático y para evaluar su actividad cronotrópica en un cultivo de cardiomiocitos de rata recién nacida.

Péptidos sintéticos

Los péptidos fueron preparados por el método de Merrifield de fase sólida, según la descripción de Müller y colaboradores, (8) con un multisintetizador semiautomático NPS 4000 (Neosystem, Strasbourg, Francia). Los péptidos crudos fueron purificados por cromatografía líquida preparativa. El péptido H26R, $\beta 1$ (HWWRAESDEARRCYNDPKCCDFVTNR), fue derivado de la segunda asa extracelular del receptor $\beta 1$ adrenérgico humano, el péptido H26Q, $\beta 2$ (HWYRATHQEAINCYANETCCDFFTNQ), de la segunda asa extracelular del receptor $\beta 2$ adrenérgico humano. (9)

Inmunoensayo enzimático con los péptidos sintéticos

El inmunoensayo enzimático fue realizado como se describió en una publicación previa. (10) Placas de poliestireno de 96 pocillos fueron cubiertas con 50 μl de péptido sintético (50 μM) en 0,05 M de tampón bicarbonato-carbonato (pH 9,6). Las densidades ópticas (OD) fueron leídas a 415_{nm}.

Pruebas funcionales

Los efectos cronotrópicos de la inmunoglobulina G (IgG), purificada por precipitación con sulfato de amonio a partir del suero de los pacientes, fue evaluada en cultivos de cardiomiocitos de ratas recién nacidas que latían en forma espontánea. Para disociar las células del corazón de ratas Wistar se utilizó una solución de tripsina y colagenasa. Los cardio-

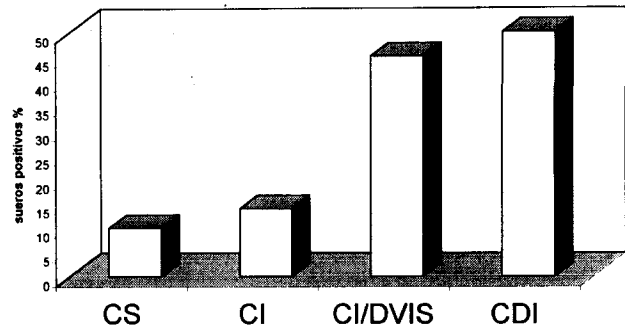


Fig. 2. Prevalencia de anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos determinada por ensayo inmunoenzimático en pacientes coronarios sin (CI) y con (CI/DVIS) disfunción ventricular severa, pacientes con cardiopatía dilatada idiopática (CDI) y controles sanos (CS). Ver el texto para mayores detalles.

miocitos fueron cultivados por 4 días a 37°C en una atmósfera con 5% de CO_2 como monocapas medio en DMEM/F-12 (Life Technologies Gaithersburg) conteniendo 5% de suero fetal bovino. La frecuencia de latidos en condiciones basales, que se midió en 10 campos diferentes a 37°C en una platina termostatazada de un microscopio invertido, fue 120 ± 24 latidos por minuto. La frecuencia de latidos fue medida nuevamente una hora después de incubar el cultivo con IgG (dilución 1:50) y después del agregado de propranolol (1 μM).

Análisis estadístico

El promedio y las desviaciones estándar de las densidades ópticas obtenidas en el inmunoensayo enzimático fueron calculadas mediante el programa Statistica for Windows (Version 4.2; StatSoft). Las líneas de corte fueron definidas como el promedio ± 2 desvíos estándar de las densidades ópticas 415_{nm} de los sueros de 10 individuos sanos. La significación estadística de los resultados comparando los sueros de los diferentes grupos fue evaluada mediante el módulo ANOVA del mismo programa. La significación estadística de los cambios en la frecuencia de latidos de los cardiomiocitos fue evaluada con la prueba de t de Student para datos apareados. Todos los datos corresponden al promedio de por lo menos tres mediciones.

RESULTADOS

La Tabla 2 y las Figuras 2 y 3 muestran la prevalencia de anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos en los cuatro grupos estudiados.

En el ensayo inmunoenzimático (Figura 2), 5 de los 11 pacientes (45%) con cardiopatía isquémica y severa disfunción ventricular izquierda presentaron anticuerpos séricos que reconocieron los péptidos $\beta 1$ (36%) y $\beta 2$ (9%) adrenérgicos. En los pacientes con cardiopatía dilatada idiopática la prevalencia de

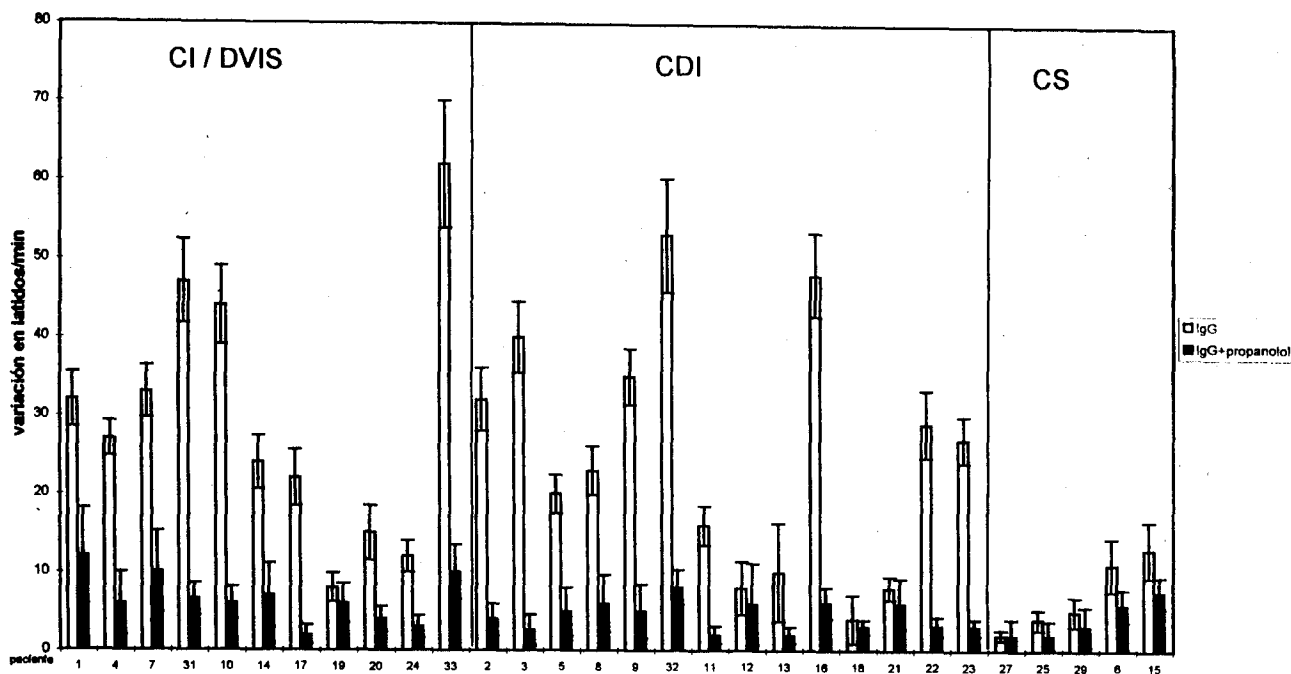


Fig. 3. Efectos cronotrópicos de la IgG de los pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda severa (CI/DVIS) y cardiomiopatía dilatada idiopática (CDI) y de 5 controles sanos (CS) en cultivos de cardiomiocitos de ratas neonatas. Los resultados se expresan como variación de la frecuencia (lat/min). Las barras blancas corresponden a la incubación de las células con la IgG de cada paciente y las barras negras al efecto de la IgG luego del agregado de propranolol. Para más detalles ver el texto.

anticuerpos antirreceptores β_1 adrenérgicos fue idéntica a la de los pacientes isquémicos con un grado equivalente de disfunción ventricular izquierda y la prevalencia de anticuerpos antirreceptores β_2 adrenérgicos fue algo mayor (21%) que en éstos, con un porcentaje global del 50% (7 de 14 pacientes). En marcado contraste, el ensayo inmunoenzimático permitió detectar anticuerpos que reconocieron los péptidos β_1 y β_2 adrenérgicos en sólo el 14% de los casos de cardiopatía isquémica con función ventricular normal o relativamente preservada (1 de 7 pacientes) y en el 10% de los controles sanos. Las diferencias estadísticas fueron significativas cuando se compararon los pacientes isquémicos con severa disfunción ventricular izquierda con sus similares con función ventricular normal o relativamente preservada ($p < 0,05$) y con los controles sanos ($p < 0,05$), pero no cuando la comparación se efectuó entre los primeros y los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática.

La IgG de 6 de los 11 pacientes (54%) con cardiopatía isquémica y severa disfunción ventricular izquierda y 6 de los 14 pacientes (48%) con cardiomiopatía dilatada idiopática estimularon en forma ostensible el cronotropismo de los cardiomiocitos de rata neonata en cultivo. La Figura 3 ilustra los cambios inducidos por la IgG de cada paciente en la frecuencia de latidos de los cardiomiocitos. El efecto estimulante cronotrópico de la IgG fue suprimido en forma total o parcial por el propranolol, lo que

indica que obedecía a la estimulación de los receptores β_1 y/o β_2 adrenérgicos. En la misma figura puede observarse que la IgG de los controles normales careció de efectos cronotrópicos significativos.

La Figura 4 correlaciona los hallazgos en los estudios bioquímicos (magnitud de la positividad por el inmunoensayo enzimático según la densidad óptica) y funcionales (aumento de la frecuencia cardíaca) en los pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda severa (izquierda) y con cardiomiopatía dilatada idiopática (derecha). El coeficiente de regresión, tanto en uno como en otro, mostró un alto grado de significación ($r: 0,875$, $p: 0,001$ en los pacientes isquémicos; $r: 0,658$, $p: 0,021$ en los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática), lo que indica que una mayor concentración de anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos (según la densidad óptica leída en el inmunoensayo enzimático) se acompañó de un mayor efecto cronotrópico positivo.

DISCUSION

Los resultados descriptos muestran, por primera vez, que el suero de los pacientes con cardiopatía isquémica y severa disfunción ventricular izquierda contiene anticuerpos que reconocen y estimulan a los receptores β adrenérgicos con una prevalencia similar a la de los pacientes que padecen una cardiomiopatía dilatada idiopática y significativamente mayor que en la enfermedad coronaria sin com-

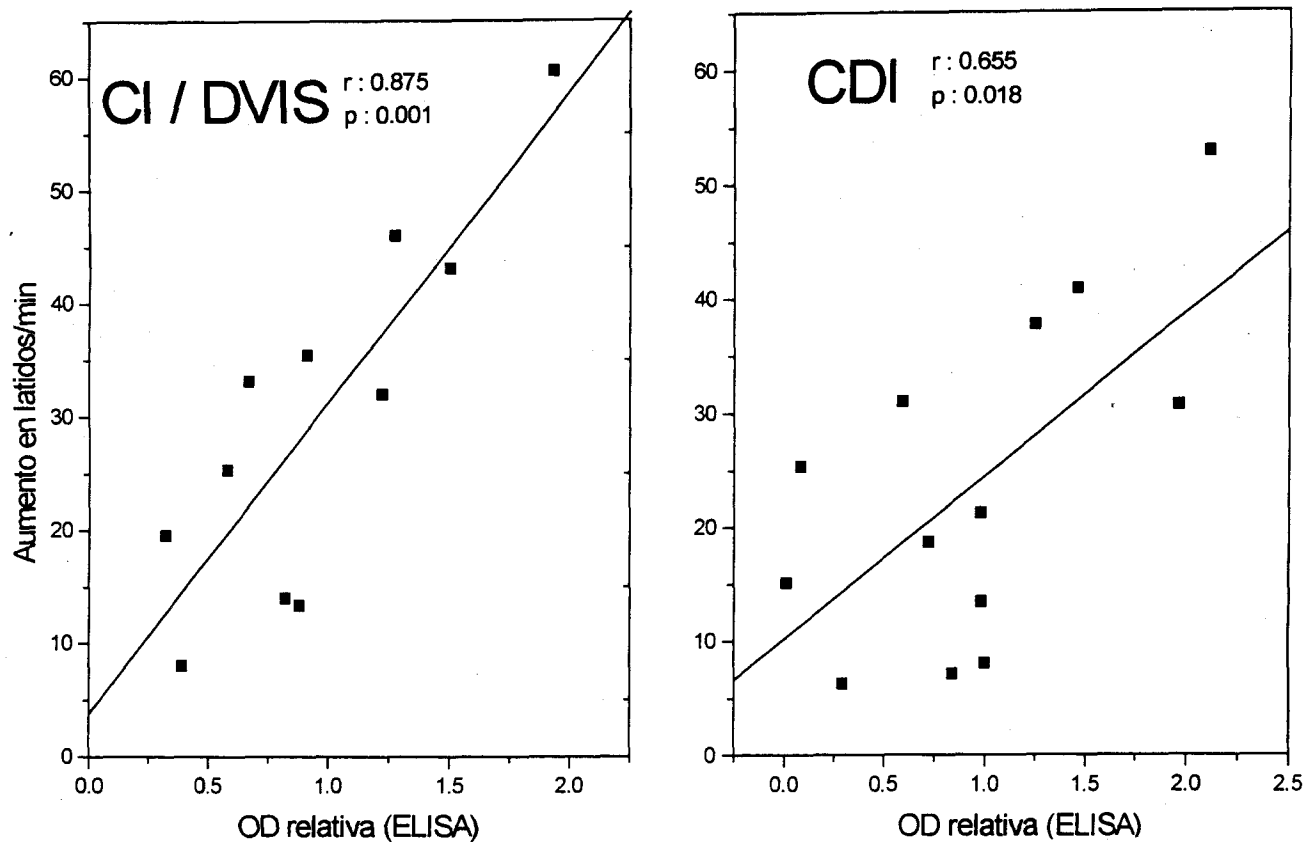


Fig. 4. Correlación entre los resultados del ensayo inmunoenzimático (ELISA) y las pruebas funcionales (aumento en lat/min) en pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda severa (CI/DVIS) (izquierda) y pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática (CDI) (derecha). Para su descripción ver el texto.

promiso severo de la función ventricular izquierda y en la población normal. Este hallazgo puede tener una relevancia clínica insospechada. En efecto, la demostración de una anomalía inmunorregulatoria podría modificar de manera sustancial los conceptos actuales sobre la patogenia de la denominada "cardiomiopatía isquémica", abriría nuevas perspectivas para su manejo terapéutico y facilitaría la interpretación de las diferentes respuestas a tratamientos similares.

La presencia de anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos en la cardiopatía isquémica con severa disfunción ventricular izquierda y su ausencia en la enfermedad coronaria con escasa repercusión sobre la función ventricular admite por lo menos dos explicaciones alternativas. Dado que los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos son detectados con frecuencia en diversas enfermedades miocárdicas (como la cardiomiopatía chagásica crónica, la cardiomiopatía dilatada idiopática y las miocarditis agudas virales) podría plantearse la coexistencia de la enfermedad coronaria con una de esas enfermedades miocárdicas en las que pocas veces se piensa cuando el cuadro clínico está dominado por las lesiones coronarias severas. Dado que los anticuerpos

antirreceptores β adrenérgicos no ocurren en los pacientes coronarios sin deterioro severo de la función ventricular, esa alternativa es poco probable. Es más factible que, por algún mecanismo aún desconocido, el daño miocárdico isquémico severo induzca una respuesta inmunorregulatoria anormal que involucra a los receptores β adrenérgicos. Ambas posibilidades podrían ser sugeridas por la demostración de que la magnitud de la disfunción ventricular izquierda es exagerada para la severidad, número y localización de las lesiones coronarias. Este dato orientador, unido a la presencia de anticuerpos séricos que estimulan a los receptores β adrenérgicos podría justificar un enfoque terapéutico que contemple la posibilidad de neutralizar el efecto de los anticuerpos sobre el tejido miocárdico.

Cardiotoxicidad y arritmogenicidad de los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos

Desde su demostración, en 1984, los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos con actividad agonista han sido incriminados en la patogenia de la cardiomiopatía dilatada idiopática (en la que se sospecha una etiología viral), la cardiomiopatía crónica chagásica y las arritmias ventriculares "idiopá-

ticas". Sin embargo, sólo recientemente fueron aportadas pruebas concluyentes de la participación de esos anticuerpos en la génesis del daño miocárdico y las alteraciones cardíacas funcionales y las arritmias ventriculares severas que lo acompañan.

Los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos purificados tienen un efecto estimulante de los receptores β adrenérgicos que se expresa por un aumento del cronotropismo de los cardiomiocitos de rata recién nacida y un aumento del cronotropismo y del inotropismo de la aurícula aislada de rata. Estos efectos dependen de la estimulación del receptor, ya que pueden ser atenuados sensiblemente o suprimidos por diferentes drogas betabloqueantes. (11)

El efecto estimulante de los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos presenta particularidades muy llamativas, que lo diferencian del que se obtiene con otros agonistas β adrenérgicos, como el isoproterenol. Se ha demostrado que el máximo efecto estimulante cronotrópico inducido por los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos en los cardiomiocitos en cultivo es menor que el que se obtiene con isoproterenol. Sin embargo, mientras la estimulación adrenérgica que produce el isoproterenol es relativamente breve, como consecuencia del fenómeno de desensibilización de los receptores, la estimulación inducida por los anticuerpos es persistente, ya que no provoca desensibilización. (2) Esta propiedad de los anticuerpos puede reforzar los efectos deletéreos de la estimulación adrenérgica sobre el miocardio.

Tres estudios recientes han permitido demostrar que los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos son capaces de producir destrucción celular miocárdica, deteriorar la función contráctil y ejercer efectos arritmogénicos no sólo en condiciones experimentales, sino en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Matsui y colaboradores (5) inmunizaron conejos con el péptido β_1 adrenérgico mediante inyecciones mensuales a lo largo de un año y observaron el desarrollo de una cardiomiopatía dilatada a predominio del ventrículo derecho. Algunos animales desarrollaron insuficiencia cardíaca y experimentaron muerte súbita. El estudio histopatológico del miocardio reveló focos de infiltrados de células mononucleares, con degeneración y destrucción de fibras miocárdicas y eventual fibrosis. Es notable que estos autores pudieron prevenir la aparición de la cardiomiopatía dilatada así inducida por administración simultánea de metoprolol (M. L. X. Fu, comunicación personal).

En concordancia con estos hallazgos experimentales, Mueller y colaboradores (6) observaron que en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática, insuficiencia cardíaca severa y anticuerpos circulan-

tes antirreceptores β adrenérgicos, en lista de espera para el trasplante cardíaco, la inmuoadsorción (extracción de la IgG del plasma mediante columnas de féresis) mejoró en forma sustancial los parámetros hemodinámicos y la sintomatología, mejoría que se prolongó por meses, hasta la reaparición de los anticuerpos.

Con el mismo procedimiento terapéutico, Mueller y colaboradores lograron prevenir las arritmias ventriculares amenazantes de la vida en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática que habían recibido un cardiodesfibrilador automático implantable. (7)

Es razonable suponer que si las drogas betabloqueantes son capaces de prevenir el efecto cardiomiopático de los anticuerpos, también podrán mejorar la función ventricular y prevenir arritmias ventriculares severas, tal como ha sido demostrado para la inmuoadsorción, en pacientes con enfermedades del miocardio donde se detectan esos anticuerpos.

Participación del sistema inmune en la patogenia de la cardiomiopatía isquémica

Burch y colaboradores (12) acuñaron el término "cardiomiopatía isquémica" para denominar la disfunción ventricular grave secundaria a una enfermedad coronaria arterioesclerótica, cuyas manifestaciones clínicas son indistinguibles de las producidas por una cardiomiopatía dilatada no isquémica. Varios factores, todos relacionados con la enfermedad coronaria arterioesclerótica, han sido involucrados en el mecanismo de la disfunción ventricular severa presente en la cardiomiopatía isquémica (infartos múltiples, fibrosis diseminada, remodelamiento ventricular, hibernación miocárdica). Si bien esos factores desempeñan un papel etiopatogénico fundamental, la demostración de que existen anticuerpos séricos que reconocen y estimulan los receptores betaadrenérgicos de las células miocárdicas le incorpora a la agresión miocárdica isquémica un nuevo componente derivado de una alteración inmunorregulatoria que compromete a esos receptores. Este componente "inmune" de la cardiomiopatía isquémica podría no sólo generar y agravar la enfermedad y la disfunción miocárdica, sino desempeñar un papel en varias anomalías frecuentes en estos pacientes, como la frecuencia cardíaca elevada, la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y las arritmias ventriculares complejas, alteraciones que se atribuyen habitualmente al incremento de la actividad simpática secundario a la insuficiencia cardíaca. De esta manera, la enfermedad miocárdica podría evolucionar en mayor o menor medida, dependiendo del caso, en forma independiente de la enfermedad coronaria.

La presencia de los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos en la cardiomiopatía isquémica, cualquiera sea la naturaleza del estímulo que provoca su aparición, podría explicar, al menos en parte, la respuesta favorable al tratamiento con drogas betabloqueantes. Diversos estudios han mostrado que los betabloqueantes, tengan o no efecto vasodilatador, sean selectivos o no selectivos y posean o no actividad simpaticomimética intrínseca, mejoran ostensiblemente la sintomatología, los parámetros hemodinámicos y la sobrevida de los pacientes con insuficiencia cardíaca. (13-15) Dado que la mejoría que se obtiene con los betabloqueantes no ocurre en la totalidad de los pacientes tratados ni es de magnitud uniforme, (14) la presencia de los anticuerpos antirreceptores β adrenérgicos podría identificar a aquellos que pueden beneficiarse con estas drogas. Nuevos estudios son necesarios para probar estas hipótesis, que han sido confirmadas recientemente en estudios experimentales (5) y en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática e insuficiencia cardíaca. (6, 7)

SUMMARY

HIGH PREVALENCE OF ANTIBETA ADRENERGIC RECEPTOR ANTIBODIES WITH AGONIST-LIKE ACTIVITY IN ISCHEMIC HEART DISEASE WITH SEVERE LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION

Anti β -adrenergic antibodies with agonist like properties have been reported to occur in idiopathic dilated cardiomyopathy, acute myocarditis, Chagas disease and primary ventricular arrhythmias. The actual prevalence of anti β -adrenergic antibodies and their relationship with ventricular dysfunction in patients with ischemic heart disease is unknown. The aim of our study was to evaluate the prevalence of anti β -adrenergic antibodies with agonist activity in patients with ischemic heart disease and severe left ventricular dysfunction in comparison to patients with ischemic heart disease and mildly depressed or normal ventricular function, idiopathic dilated cardiomyopathy and healthy controls. The presence of autoantibodies was assessed by an ELISA test against β 1 and β 2 peptides corresponding to the predicted amino acid sequence of the second extracellular loop of the receptors in all the patients sera. The functional effect of IgG from patients with ischemic heart disease and severe left ventricular dysfunction, idiopathic dilated cardiomyopathy and healthy controls as studied in cultured neonatal rat cardiomyocytes. The table summarizes the results:

	FE%	n	Positive ELISA test			Positive funct. test
			β 1	β 2	β 1 and β 2	
HC		10	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)	0 (0%)
IDC	7-34 (\bar{x} : 5)	14	5 (36%)	3 (21%)	7 (50%)	6 (43%)
IHD	35-70 (\bar{x} : 52)	7	1 (14%)	1 (14%)	1 (14%)	Not determined
IHD-SLVD	8-33 (\bar{x} : 15)	11	4 (36%)	1 (9%)	5 (45%)	6 (54%)

FE: ejection fraction left ventricle. HC: healthy controls. IDC: idiopathic dilated cardiomyopathy. IHD: ischemic heart disease. IHD-SLVD: ischemic heart disease - severe left ventricular dysfunction.

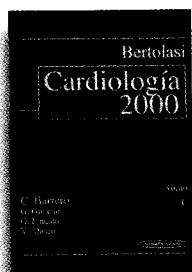
Comparison of ELISA and functional tests revealed a significant regression coefficient in both ischemic heart disease-left severe ventricular dysfunction (r : 0.875; p 0.001) and idiopathic dilated cardiomyopathy (r : 0.655; p 0.021) patients. Our results show that the sera of patients with ischemic heart disease and severe left ventricular dysfunction contain functionally active anti β -adrenergic antibodies with a prevalence similar to that of idiopathic dilated cardiomyopathy. These findings would suggest that in patients with ischemic heart disease and severe left ventricular dysfunction the severe ischemic myocardial damage might induce an abnormal immunoregulatory response involving the β -adrenergic receptors by unknown mechanisms or, alternatively, that they could have a concomitant unsuspected myocardial disease. Demonstration of the presence of these antibodies may produce a substantial change in the current pathogenic concepts and therapeutical approaches of ischemic cardiomyopathy.

Key words Idiopathic dilated cardiomyopathy - β adrenergic receptors - Ischemic heart disease - Autoantibodies

BIBLIOGRAFIA

- Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, Hjalmarsen A, Hoebek J. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 2760-2767.
- Wallukat G, Morwinski M, Kowal K, Boewer V, Forster A, Wollenberger A. Autoantibodies against the beta-adrenergic receptor in human myocarditis and dilated cardiomyopathy: beta-adrenergic agonism without desensitization. *Eur Heart J* 1991; 12 (Suppl D9): 178-181.
- Rosenbaum MB, Chiale PA, Schejtmán D, Levin M, Elizari MV. Antibodies to beta-adrenergic receptors disclosing agonist-like properties in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas' heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 367-375.
- Chiale PA, Rosenbaum MB, Elizari MV, Hjalmarsen A, Magnusson Y, Wallukat G y col. High prevalence of antibodies against β 1 and β 2 adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 854-859.
- Matsui S, Fu MLX, Katsuda S, Hayase M, Yamaguchi N, Teraoka K y col. Peptides derived from cardiovascular G-protein coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 641-655.
- Mueller J, Wallukat G, Weng YG, Siniwaski H, Ziegler V,

- Dandel M y col. The significance of anti $\beta 1$ adrenoceptor antibodies in the recovery from dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 42A.
7. Mueller J, Wallukat G, Spiegelsberger S, Brandes K, Kupetz W, Hetzer R. Autoantibodies directed against $\beta 1$ adrenoceptors in patients with severe arrhythmias and an implantable cardioverter defibrillator (ICD). *Pace* 1997; 20: 1073 (Resumen).
 8. Hoebeke J: Autoinmunidad contra los receptores cardiovasculares: implicaciones estructurales y funcionales. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63: 221-230.
 9. Magnusson Y, Höyer S, Lengagne R, Chapot MP, Gulliet JG, Hjalmarsen A y col. Antigenic analysis of the second extra-cellular loop of the human beta-adrenergic receptors. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 42-48.
 10. Mesri EA, Levitus G, Hontebeyrie-Joskowicz M, Van Regenmortel MHV, Levin MJ. Major Trypanosoma cruzi determinant in Chagas' heart disease shares homology with the systemic lupus erythematosus ribosomal P protein epitope. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1219-1224.
 11. Wallukat G, Wollenberger A. Effects of the serum gamma globulin fraction of patients with allergic asthma and dilated cardiomyopathy on chronotropic β adrenoceptor function in cultured neonatal rat heart myocytes. *Biomed Biochem Acta* 1987; 46: 634-639.
 12. Burch GE, Giles TD, Colcolough HL. Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1970; 79: 291-300.
 13. Bristow MR, O'Connell JB, Gillbert EM y col. Dose-response of chronic β blocker treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89: 1632-1642.
 14. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD y col. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 943-950.
 15. Yoshikawa T, Handa S, Akaishi M y col. Beta 1 selectivity is not essential to achieve therapeutic efficacy with beta blockade therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1995; 86: 217-223.

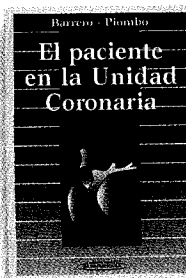


Bertolasi
CARDIOLOGIA 2000

Una obra de referencia permanente que tiene como objetivo proyectarse hacia el próximo milenio y reflejar el cada día más vertiginoso desarrollo de la cardiología. Consta de 4 tomos.

Tomo 1: 1997, tomo 2: 1998, tomo 3: 1999, tomo 4: 2000.

Un tomo de 970 págs., con ilustraciones. Edición 1997. u\$s 110.-



Barrero - Piombo
EL PACIENTE EN LA UNIDAD CORONARIA

Elaborada por profesionales de amplia experiencia en el manejo del paciente cardiológico crítico. En forma concisa y práctica describe las principales patologías observadas en la unidad coronaria, especialmente en el enfoque basado en sistemáticas y

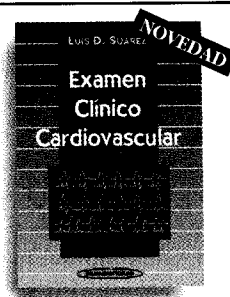
algoritmos diagnósticos y terapéuticos.

Un tomo de 294 págs., con ilustraciones. Edición 1997. u\$s 34.-

Suárez
EXAMEN CLINICO CARDIOVASCULAR

Los exámenes complementarios que se indican sin una adecuada orientación clínica, basados exclusivamente en datos obtenidos por médicos o técnicos que no conocen integralmente al enfermo, ponen en serio peligro el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. Debido a estas falencias, esta obra describe el examen clínico en la Semiología cardiovascular.

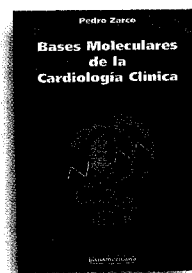
Un tomo de 250 págs., con 90 ilustraciones. Edición 1998. u\$s 32.-



Pedro Zarco
BASES MOLECULARES DE LA CARDIOLOGIA CLINICA

Profundiza en el conocimiento de la fisiología cardíaca y en la causa última de las enfermedades del corazón, al estudiar los avances de la Biología, la Genética molecular y la Cardiología clínica.

Un tomo de 380 págs., con 150 figuras. Edición 1996. u\$s 65.-



Consulte a su librero amigo o diríjase a:

EDITORIAL MEDICA
panamericana