

Proteína C Reactiva en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca

Dr. Pedro Reales Figueroa[✉]; Dr. Ibrahim Hamad; Dr. Francisco J. Pascual García, Dr. Angel F. Carazo Marín, Dr. Miguel A. Casado Almeida, Dr. Angel García Forcada

Servicio de Medicina Interna, Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas, SESCAM. España. C/ Batalla del Ebro nº 4, 13630-SOCUELLAMOS (España). pedror@sescam.jccm.es

Resumen

Introducción. La insuficiencia cardiaca (IC) es un complejo síndrome clínico en el que están implicados múltiples factores; entre ellos los neurohormonales los cuales generan radicales libres de oxígeno (RO-) y producen activación de mediadores inflamatorios, como la proteína C Reactiva (PCR). A pesar de los importantes avances en las estrategias de tratamiento, el pronóstico de la IC es sombrío y difícil de predecir. Distintos biomarcadores (hormonas, marcadores de injuria tisular, marcadores inflamatorios, citocinas y antígenos) han demostrado su función como indicadores independientes del pronóstico, tanto a corto como a largo plazo en pacientes con IC; pero existen pocos estudios sobre la utilidad de la PCR en la estratificación del pronóstico de IC.

Objetivo. Determinar el estado pro-inflamatorio de nuestros pacientes con IC, midiendo el perfil sérico de PCR y evaluando el posible valor pronóstico de este marcador para mortalidad y días de hospitalización; además estudiar la correlación entre valores de PCR y la clase funcional New York Heart Association (NYHA).

Método. Se estudiaron prospectivamente 180 pacientes admitidos consecutivamente a nuestro Servicio con el diagnóstico de IC, durante el periodo de 1 año. Se realizó el dosaje de PCR al ingreso y se compararon los valores encontrados entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron, con los días de hospitalización y entre diferentes clases funcionales de NYHA.

Resultados. Encontramos diferencias con significación estadística en PCR vs. mortalidad, en PCR vs. estancia hospitalaria y solo entre clase funcional I-II vs. clase funcional III-IV.

Conclusión. Aunque los resultados obtenidos nos pueden ayudar a tomar algunas decisiones, el nivel de evidencia sobre este punto resulta insuficiente para incorporarlos a la práctica asistencial en forma sistemática, por lo que la información actual debe ser validada en futuros estudios prospectivos.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca (IC). Proteína C reactiva (PCR). Pronóstico.

Abstract

Introduction. Heart failure is a complex syndrome in which many factors are implicated, such as neurohormones with oxygen free radicals and markers of inflammation activation such as C-reactive protein (CRP). Despite significant advances in treatment strategies the prognosis is poor and difficult to predict, different biomarkers (hormones, markers of cellular injury and inflammation, cytokines and antigens) have been shown to serve as independent prognostic indicators, in both the short and long term heart failure patient.

Objectives. To find out the proinflammatory state of patients with this syndrome, determining if CRP levels have prognostic value for mortality and during hospitalisation and to find out the relationship between CRP levels and NYHA functional classes I-IV.

Methods. All 180 consecutive patients that were admitted to our service during a one year period with the diagnosis of heart failure, were prospectively enrolled. We look for differences in CRP levels between survivors and no survivors, regarding days of hospitalization and between different NYHA functional class groups.

Results. We observed statistically significant differences between CRP levels regarding mortality and during hospitalisation, but only between NYHA classes I-II vs III-IV.

Conclusion. At the present time, there is insufficient evidence available to enable the markers to be incorporated into routine clinical practice, current data must be validated in future prospective studies.

Keywords: Heart failure. C-reactive protein. Prognosis.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un auténtico problema de salud pública en nuestro entorno debido a su alta prevalencia y mortalidad y a su elevada hospitalización asociada. Pese a los importantes e innegables avances terapéuticos en las últimas décadas, la estratificación del riesgo y la evaluación pronóstica de la insuficiencia cardiaca sigue siendo difícil, máxime si solo nos basamos en datos clínicos.

Desde hace muchos años los marcadores biológicos se han utilizado en diversas áreas de la medicina asistencial (fundamentalmente oncología) en las etapas diagnósticas, estratificación pronóstica y evaluación de la eficacia terapéutica. Tomar esta línea de pensamiento y sostener la hipótesis de poder utilizar biomarcadores en el contexto de la IC en cada una de estas etapas es estimulante y prometedor^{1,2}.

Existen condiciones ideales y generales que uno debiera exigir a estas determinaciones antes de ser incorporadas a la práctica diaria. En primer término aquellas referidas a sus características técnicas: deben ser altamente sensibles y específicas en este caso para IC, tener bajo coeficiente de variación y por ende ser altamente reproducibles y por último ser sencillas de realizar y coste-efectivas. En segundo lugar se encuentran las propiedades inherentes a sus cualidades biológicas: cambios en los niveles del biomarcador deberían expresar modificaciones en el estado clínico y el pronóstico del paciente y a su vez poder aplicarlos a diferentes sexos, edades y características raciales.

Se han explorado distintos marcadores en términos pronósticos en estos últimos años en el contexto de la IC; entre ellos neurohormonas, marcadores de injuria celular e inflamación, citocinas y antígenos³ y han demostrado en grado variable, ser indicadores independientes del pronóstico tanto en el corto como en el largo plazo en pacientes portadores de este síndrome.

Debido a que exploran diferentes mecanismos fisiopatogénicos tales como necrosis celular, inflamación, o cambios hemodinámicos, su información es sin dudas aditiva y una estrategia de utilización combinada sea probablemente la más adecuada^{4,5}. Su empleo con el objetivo de optimizar el manejo de estos pacientes (terapia guiada) es prometedor, pero requiere aún confirmación. A la fecha, el nivel de evidencia sobre este punto resulta insuficiente para incorporarlos a la práctica asistencial en forma sistemática; la información hoy disponible se debe validar con estudios prospectivos futuros.

Por otra parte, la gran mayoría de estos marcadores biológicos requieren cierta complejidad técnica en su determinación y tienen, aun hoy día, un coste elevado que los hace prohibitivos para su utilización clínica diaria. No obstante algunos de ellos, como la proteína C reactiva (PCR) son actualmente utilizados de forma rutinaria en nuestros laboratorios (con indicaciones diagnósticas y pronósticas en diversos procesos patológicos), con un coste aceptable, por lo que se podría valorar su uso en la estratificación pronóstica de los pacientes con IC, ayudándonos a racionalizar la gran cantidad de recursos que consumen en nuestros hospitales y servicios sanitarios estos pacientes.

La PCR es con diferencia el marcador inflamatorio más utilizado en la práctica clínica, y su importancia no sólo radica en su fiabilidad,

sino que junto con algunos otros reactantes de fase (proteína SAA, fosfolipasa A2), han demostrado ser partes activas del mecanismo patogénico de la aterosclerosis.

La PCR es una proteína de la familia de las pentraxinas. Varios estudios han demostrado que la PCR podría participar de forma directa o indirecta en el daño vascular. Estos hallazgos dan un vuelco importante a la relación entre inflamación y enfermedad cardiovascular y ofrecen una explicación al origen del deterioro vascular asociado a las enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas. Además, al igual que otros marcadores de inflamación, como TNF e IL-6, es probable que tenga un papel en la fisiopatología de la IC.

Otros marcadores utilizados en IC son:

Marcadores neurohormonales

Los marcadores neurohormonales más estudiados son la norepinefrina y los péptidos natriuréticos. Los datos referidos a norepinefrina (NE) han sido hasta el momento contradictorios. En varios estudios clínicos (CONSENSUS, Val-HeFT II y SOLVD)^{6,7,8}, sus valores fueron predictivos de supervivencia pero no fueron corroborados en otros estudios (Australia-New Zealand Carvedilol Heart Failure Trial, PRIME II, MOXCON)^{9,10}.

Entre los péptidos natriuréticos, el tipo B (BNP) ha sido el más extensamente estudiado. Ya tempranamente, Tsutamoto *et al*¹¹ sugirieron que en pacientes hospitalizados por IC, una concentración de BNP > 73 pg/ml al momento del ingreso era un predictor independiente de supervivencia. Publicaciones más recientes han mostrado que los valores de BNP al ingreso y al alta son significativamente superiores en pacientes con eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento¹². Wang *et al*¹³ como parte del estudio de Framingham, establecieron el valor pronóstico del BNP en individuos asintomáticos; aquellos situados en el tercil superior de las determinaciones presentaron mayor mortalidad y significativo incremento en el desarrollo de IC, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular a 6 años de seguimiento.

Respecto del BNP, más allá del valor pronóstico independiente de una determinación aislada, lo más importante es el comportamiento del BNP en función del tiempo. La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes en quienes el BNP se incrementó en el seguimiento más de un 30% por sobre el valor inicial. Contrariamente se observó mejor evolución en aquellos que presentaron descenso de las concentraciones en el transcurso del estudio (Bet-tencourt *et al*¹⁴).

Marcadores de injuria celular

Se ha sugerido que la detección de marcadores de injuria celular tendría implicaciones pronósticas en pacientes portadores de IC, aun en ausencia de enfermedad coronaria. Perna *et al*¹⁵ han demostrado la utilidad pronóstica independiente de la troponina T en pacientes hospitalizados por edema agudo de pulmón, mayoritariamente de origen isquémico.

Proteína C Reactiva en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca

Pedro Reales Figueroa; Ibrahim Hamad; Francisco J. Pascual García, Angel F. Carazo Marín, Miguel A. Casado Almeida, Angel García Forcada

Sosa *et al* valoraron, en un estudio prospectivo y multicéntrico, el valor pronóstico de la troponina T al ingreso, en un grupo no seleccionado de pacientes que ingresaron a la unidad coronaria con IC, en ausencia de un síndrome coronario agudo¹⁶. Utilizando reactivos de tercera generación, el 68% de la población presentó valores de troponina T > 0,01 ng/ml. Los pacientes que presentaron tasas de troponina T >0,01 ng/mL tuvieron una tasa combinada de mortalidad y rehospitalización significativamente mayor que aquellos con valores no detectables.

Sato *et al*¹⁷ comunicaron la utilidad de la troponina T en pacientes con IC de causa no coronaria. Concentraciones elevadas de troponina se asocian a mayor mortalidad y hospitalización a 3 años de seguimiento.

Otros marcadores de injuria celular, tales como la troponina I o los ácidos grasos unidos a proteínas, parecen tener la misma información pronóstica^{4,18}.

Citocinas

Las citocinas, que juegan un papel muy importante en la respuesta inflamatoria inmunológicamente inducida, son biomoléculas muy pequeñas (15 a 30 kDa), de naturaleza proteica. Son secretadas por células que pertenecen al sistema inmunológico, principalmente monocitos y macrófagos activos, en respuesta a varios estímulos inductores, entre ellos los causados por microorganismos¹⁹. Sin embargo, en 1995 se publicaron varios trabajos de investigación muy bien diseñados, en los que se descubrió que algunas células nucleares del corazón, particularmente los miocitos, eran capaces de sintetizar y secretar estas citocinas, principalmente el TNF-alfa, en respuesta a varios inductores de tipo mecánico, como sobrecargas volumétricas o de presión²⁰. Por esa razón, algunos investigadores las llaman también citocinas estrés-inducidas²¹.

Levine *et al*, del grupo de investigación de Milton Packer, del Centro Médico Monte Sinai, de Nueva York, en un trabajo de investigación clínica demostraron por vez primera, que en los pacientes con IC crónica se encuentran niveles elevados del TNF-alfa, siendo los títulos tanto más altos cuanto más severa es la insuficiencia¹⁸. Otras citocinas pro-inflamatorias estudiadas, como la Interleucina-1 (IL-1) y la Interleucina-6 (IL-6) también tenían participación en el síndrome de IC crónica^{20,22-24}. La IL-6 se encuentra elevada en pacientes con insuficiencia cardiaca y los niveles plasmáticos tienen un importante valor pronóstico desfavorable (MacGowan). Últimamente se ha reportado que la Interleucina-18 (IL-18), biológicamente relacionada a la IL-1, también participa en dicho síndrome²⁵.

A pesar de lo anterior, existen pocos datos y muy contradictorios, que avalen el uso de las citocinas para la evaluación diagnóstica y pronóstica de los pacientes con IC.

Antígenos

D'Aloia *et al*²⁶ han comunicado la utilidad pronóstica del antígeno carbohidrato CA 125. Se ha observado un aumento creciente en sus valores de acuerdo a la capacidad funcional de los pacientes,

así como mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento, en los individuos con determinaciones superiores a 35 U/ml. Sin embargo, estos hallazgos requieren confirmación en posteriores estudios.

OBJETIVOS

Aunque los niveles séricos de PCR se asocian con los síndromes coronarios agudos y con la evolución de los pacientes después de un infarto agudo de miocardio, está por verse si esta afirmación es también válida para los pacientes con IC.

El objetivo específico de este estudio es conocer el estado pro-inflamatorio (grado de estrés oxidativo) en un grupo de pacientes ingresados con el diagnóstico IC, en el Servicio de Medicina Interna de nuestro Hospital (hospital general, de carácter público y de ámbito comarcal perteneciente al Servicio de Salud de Castilla-La Mancha) y también evaluar si este estado pro-inflamatorio, estimado según las concentraciones de PCR, influye en el pronóstico para mortalidad y días de ingreso hospitalario de estos pacientes. Otro objetivo que se planteó fue definir si existe correlación entre los valores de PCR y la clase funcional NYHA de IC que estos pacientes presentan a su ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de todos los pacientes ingresados al Servicio de Medicina Interna de Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas, con el diagnóstico de IC durante el año comprendido del 1º de octubre de 2005 hasta el 30 de septiembre de 2006. El dosaje se realizó en el momento del ingreso hospitalario.

Para eliminar la posibilidad de que la alteración de PCR se debiese a otros procesos, se excluyeron todos los enfermos que hubiesen presentado algún evento coronario agudo o algún episodio infeccioso y/o inflamatorio durante los 3 meses previos. También se excluyeron los individuos con alguna enfermedad inflamatoria crónica, activa o no en el momento del ingreso y aquellos de los que no se disponía de datos clínicos y analíticos necesarios para su evaluación, en las 48 horas siguientes a su ingreso.

Los valores de PCR del grupo de pacientes que fallecieron durante la hospitalización, fueron comparados con los del grupo que superaron el episodio y egresaron (pacientes *éxitus* vs pacientes *no éxitus*); para ello se utilizó la prueba estadística t de Student.

La correlación entre los valores de PCR y los días de ingreso hospitalario fueron estudiados, excluyendo los fallecidos, utilizando el método estadístico de regresión lineal simple.

Para estudiar la relación entre niveles séricos de PCR y clase funcional NYHA utilizamos 2 comparaciones: a) el total de pacientes en clase I y II frente al total de pacientes en clase III y IV, y b) los pacientes en clase III frente a los pacientes en clase IV. La significación estadística entre los niveles de PCR y la clase funcional NYHA, en ambas comparaciones, se estableció utilizando la prueba estadística w de Wilcoxon.

Proteína C Reactiva en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca

Pedro Reales Figueroa; Ibrahim Hamad; Francisco J. Pascual García, Angel F. Carazo Marín, Miguel A. Casado Almeida, Angel García Forcada

Todos los estudios estadísticos, tanto descriptivos como analíticos, se realizaron con el programa informático G-Stat 2.0 (Programa de análisis estadísticos de libre distribución G-Stat 2.0. Emilio León y Alejandro Marino. Departamento de Biometría de GSK).

RESULTADOS

De 180 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de IC, 78 cumplían con los criterios de inclusión en el estudio, de los cuales 32 eran varones (41,02%) y 46 mujeres (58,98%); con una edad media global de 78,23 años (DE: 8,28).

En relación con la determinación del valor pronóstico de PCR para mortalidad se encontró que de 78 pacientes fallecieron 15 (19,23%). En éstos el valor medio de la PCR fue de 72,59 mg/L (DS ± 45,86), mientras que en el grupo que sobrevivió el valor medio de la PCR fue de 40,38 mg/L (DE ± 30,45, fig. 1); esta diferencia tuvo significación estadística ($p < 0,005$).

Posteriormente se correlacionaron los niveles sanguíneos de PCR de cada paciente con el número de días de hospitalización, con el objeto de ver si había una asociación de valor pronóstico, utilizando el método de regresión lineal simple (fig. 2), obteniéndose un índice aceptable de correlación ($r = 0,7803$ y $p < 0,05$).

Finalmente los resultados de correlacionar los niveles medios de PCR con la clase funcional NYHA fueron los siguientes (fig. 3):

Clase I	(2 pacientes: 2,55%)	1,34 mg/L.
Clase II	(10 pacientes: 12,55%)	12,59 mg/L.
Clase III	(39 pacientes: 50%)	45,56 mg/L.
Clase IV	(27 pacientes: 34,9%)	63,97 mg/L.

Aplicando la prueba w de Wilcoxon solo se apreciaron diferencias con significación estadística al comparar el grupo de pacientes de las clases I y II con el grupo de pacientes de las clases III y IV ($p < 0,0005$), pero no al comparar entre si los grupos de pacientes de las clases III y IV ($p > 0,05$).

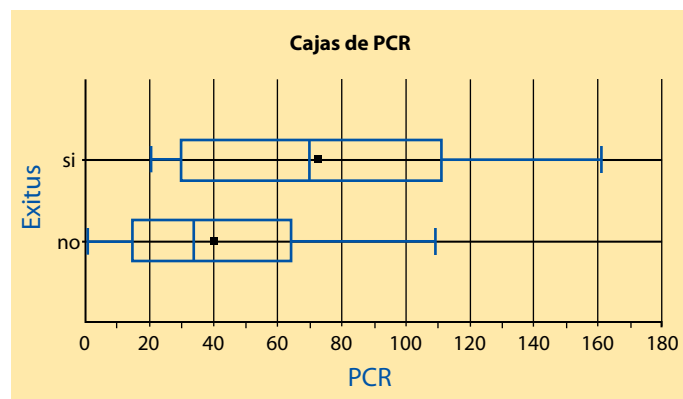


Figura 1. Valores medios, desviación estándar y valores extremos de PCR en ambos grupos de pacientes (éxito y no éxito).

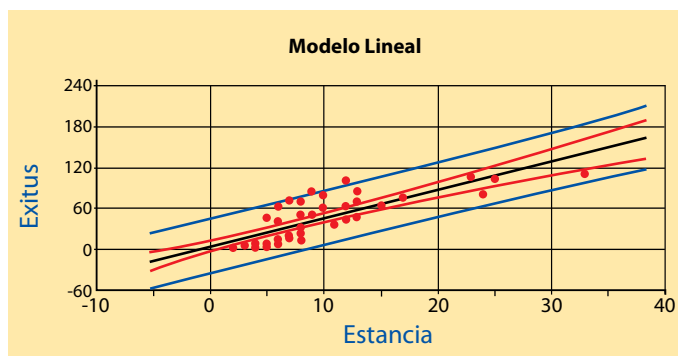


Figura 2. Valores de PCR frente a días de ingreso hospitalario.

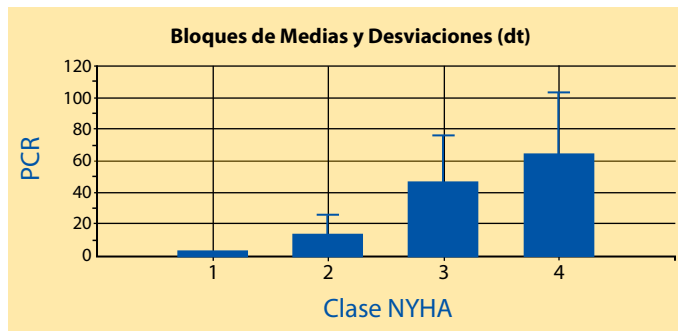


Figura 3. Valores de PCR para cada clase funcional NYHA.

COMENTARIO

La IC es un complejo síndrome clínico en el que están implicados múltiples factores, entre ellos factores neurohumorales con generación de radicales libres de oxígeno y activación de mediadores inflamatorios.

La PCR es un buen marcador del estado pro-inflamatorio, siendo, además, una determinación sencilla, económica y rutinaria en la práctica clínica diaria. En el caso de la IC, la PCR puede ser de utilidad para establecer un pronóstico, al menos cualitativo, de los pacientes y, por tanto, ser una herramienta más para tomar decisiones sobre nuestros pacientes.

Nuestros resultados muestran que niveles séricos elevados de PCR en pacientes con IC se asocian a mayor mortalidad hospitalaria, coincidentes con los resultados obtenidos por Anand *et al*²⁷ en los pacientes incluidos en el estudio Val-HeFT, portadores de insuficiencia cardíaca crónica, donde valores elevados de PCR se asociaron a mayor mortalidad. También el estudio de Berry *et al*²⁸ que incluyó 528 pacientes ingresados con diagnóstico de IC, demostró que bajos niveles de PCR son predictores independientes de supervivencia. Sin embargo, otros estudios no coinciden con nuestros resultados; Sosa *et al*¹ reportaron que, a pesar de encontraron niveles elevados de PCR en el 85% de los pacientes ingresados con IC, no lo pudieron identificar como marcador independiente de pronóstico a corto plazo. Tampoco en el estudio de Augier *et al*²⁹ se pudo establecer asociación entre niveles de PCR y pronóstico en pacientes ambulatorios con IC.

Proteína C Reactiva en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca
 Pedro Reales Figueroa; Ibrahim Hamad; Francisco J. Pascual García,
 Angel F. Carazo Marín, Miguel A. Casado Almeida, Angel García Forcada

En nuestro estudio encontramos correlación entre niveles de PCR y grado funcional NYHA de IC; Anand *et al*³⁰ y con Pye *et al*³¹ también demostraron que niveles elevados de PCR se asociaban con cuadros mas severos de IC. También encontramos correlación entre niveles elevados de PCR y peor pronóstico (medido en días de ingreso hospitalario), resultados similares al estudio de Martínez Virto *et al*³² que mostró que pacientes con mayores niveles de PCR presentaban mayor estancia media durante su ingreso y mayor tasa de ingresos a los 6 meses.

Sin embargo con las evidencias actuales, no es posible basarse en niveles séricos de PCR para tomar decisiones terapéuticas, pero su determinación puede servir para tomar otra serie de decisiones importantes desde el punto de vista socio-sanitario. En nuestro medio, donde la asistencia sanitaria es universal y gratuita, los hospitales y servicios sanitarios públicos están sobresaturados de pacientes que demandan asistencia; en este sentido una determinación sencilla y económica (como la determinación de PCR) aplicada a un importante numero de pacientes (la IC es una enfermedad con elevada incidencia) nos puede permitir tomar decisiones, si no terapéuticas, si de otra índole que pueden tener enorme importancia en la racionalización de los recursos sanitarios; a modo de ejemplo, nos puede ayudar a tomar la decisión de ingresar un paciente en el hospital o pasarlo a una unidad hospitalaria de corta estancia o aconsejar tratamiento ambulatorio con controles en consulta externa y/o primaria.

Por ultimo, aunque este es un estudio pequeño, por sus objetivos y numero de pacientes incluidos, pretendemos llamar la atención de que junto a técnicas novedosas, difíciles, costosas y no disponibles por todos (por otro lado necesarias y eficientes), existen procedimientos y determinaciones sencillas, factibles para todos, que nos pueden ayudar a racionalizar los recursos, sin menoscabar la asistencia de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

- Sosa Liprandi A. Función de los marcadores humorales en la evaluación pronóstica de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:22-26.
- Khand A, Gemmel I, Clark AL, Cleland JG.. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2284-6.
- Barbara Vidal, *et al*. Valor pronostico de citocinas y neurohormonas en la insuficiencia cardiaca severa. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):481-6.
- Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC.. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 108:833-8.
- Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, *et al*. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2002;89:691-5.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L.. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*. 1990;82:1730-6.
- Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A.. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993; 87 Suppl 6:V140-8.
- Benedict CR, Francis GS, Shelton B, Johnstone DE, Kubo SH, Kirlin P, *et al*. Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Am J Cardiol*. 1995;75:1151-7.
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikr. am H, Sharpe N, *et al*. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation*. 1999;99:786-92.
- Cohn J.. Heart failure: MOXCON (Moxonidine for Congestive Heart Failure). *Circulation*.1999;100:e128.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, *et al*. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997; 96:509-16.
- Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, *et al*. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*.2004;44:1328-33.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, *et al*. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350:655-63.
- Bettencourt P, Fries F, Azevedo A, Dias P, Pimenta J, Rocha-Goncalves F, *et al*. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol*. 2004;93:45-8.
- Perna ER, Macin SM, Parras JI, Pantich R, Farias EF, Badaracco JR, *et al*. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J*. 2002;143:814-20.
- Sosa Liprandi MI, Sosa Liprandi A, Barbagelatta A, Garcia Ben M, Latorruga C, Orlandini C, *et al*. Troponin T but not high sensitivity C-reactive protein, predict outcome in patient hospitalized with acute decompensate heart failure [abstract]. *J Card Fail*. 2003;9:333.
- Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, *et al*. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation*. 2001;103:369-74.
- Levine B, Kalman J, Mayer L, *et al*: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 223: 236-241.
- Arai K, Lee F, Miyajima A, *et al*.: Citokines: coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann Rev Biochem*. 1990; 59: 783-831.
- Matsumori A, Yamada T, Susuki H, *et al*.: Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1194; 72: 651-566.
- Mann DL, Young JB: Basic Mechanisms in congestive heart failure: Recognizing the role of pro inflammatory cytokines. *Chest* 1994; 105: 897-904.
- Hosenpud JD, Campbell SM, Mendelson DJ. Interleukin-1-induced myocardial depression in an isolated heart preparation. *J Heart Transplant*. 1989; 8: 460-464.
- MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL *et al*.: Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 1128-1131.

Proteína C Reactiva en el pronóstico de la insuficiencia cardiaca

Pedro Reales Figueroa; Ibrahim Hamad; Francisco J. Pascual García, Angel F. Carazo Marín, Miguel A. Casado Almeida, Angel García Forcada

24. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, *et al.*: Interleukin-6 spillver in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 391-398.
25. Mann DL, Knueferman P, Baumgarten G: Cytokines in ischemic heart disease. *Dialogues in Cardiovascular Medicine.* 2000; 5: 135-146.
26. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, *et al.* Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1805-11.
27. Anand I, Latini R, Masson S, Judo D, Chiang Y, Glazer R, *et al.* Prognostic value of plasma C-reactive protein in heart failure. Results from Val-HeFT [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 Suppl A:227A.
28. Berry C, Hogg K, Stevenson K, Norrie J, McMurray JJ.. Relationship between plasma C-reactive protein concentration on admission and long term outcome in unselected hospitalized heart failure patients [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 Suppl A: 229A.
29. Augier N, Macín SM, Cíbaro Canella JP, Perna ER, Pitzus AE, *et al.* Prevalencia e implicancia pronóstica de la proteína C reactiva en la insuficiencia cardíaca crónica. 3er Congreso Internacional de Cardiología por Internet. En: <http://www.fac.org.ar/tcvc/areastl/tlicc.htm> accesado el 11 de noviembre de 2007.
30. Anand I, Latini R, Viorel G, Kuskowski M, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R: C-reactive protein in heart failure. *Circulation.* 2005;112:1428-1434.
31. Pye M, Rae AP, Cobbe SM: Study of C-reactive protein concentration in heart failure. *Br Heart J* 1990; 63: 228-230.
32. Martínez Virto A, *et al.* Marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp* 2005; 205:139-140.