

Valor pronóstico de los niveles de citocinas y neurohormonas en la insuficiencia cardíaca severa

Bàrbara Vidal, Eulàlia Roig, Félix Pérez-Villa, Josefina Orús, Joaquín Pérez, Vladimiro Jiménez^a, Alberto Leivas^a, Alfredo Cuppoletti, Mercè Roqué y Ginés Sanz

Institut Clínic de Malalties Cardiovasculars. ^aLaboratori Hormonal. Universitat de Barcelona.

Introducción y objetivos. La selección de pacientes candidatos a trasplante cardíaco sigue siendo un problema difícil. Los valores elevados de citocinas y neurohormonas se han asociado a peor pronóstico en la insuficiencia cardíaca, pero su utilidad para seleccionar pacientes candidatos a trasplante cardíaco es todavía incierta.

Métodos. Se analizaron los valores plasmáticos de aldosterona, factor natriurético auricular, actividad de la renina plasmática, angiotensina II, noradrenalina, endotelina, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, en 83 pacientes con insuficiencia cardíaca severa en clase funcional III-IV de la NYHA.

Resultados. Durante el seguimiento, 13 pacientes fallecieron y 26 precisaron un trasplante cardíaco. La fracción de eyección fue del $23 \pm 6\%$ y los diámetros telediastólico y telesistólico de 73 ± 10 y de 60 ± 10 mm, respectivamente. El análisis univariado identificó los valores de angiotensina II ($p = 0,001$), noradrenalina ($p = 0,003$), actividad de la renina plasmática ($p = 0,02$), presión arterial sistólica ($p = 0,006$) y los diámetros telediastólico ($p = 0,02$) y telesistólico ($p = 0,04$) como factores asociados a un peor pronóstico. El análisis de regresión multivariado identificó el índice cardíaco ($p = 0,007$), los títulos de angiotensina II ($p = 0,001$) y la presión capilar pulmonar ($p = 0,04$) como predictores independientes de muerte o necesidad de trasplante cardíaco.

La sensibilidad y especificidad de la angiotensina II, representadas mediante las curvas ROC, para identificar a los pacientes con peor pronóstico fueron sólo moderadas.

Conclusiones. La angiotensina II fue la neurohormona más eficaz para identificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca severa y peor pronóstico. No obstante, la sensibilidad y la especificidad para detectar mayor mortalidad o necesidad de trasplante cardíaco fueron sólo moderadas. La decisión de indicar trasplante cardíaco debe seguir basándose en datos clínicos y hemodinámicos.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Angiotensina II. Citocinas. Trasplante.

Prognostic Value of Cytokines and Neurohormones in Severe Heart Failure

Background and objectives. The screening of candidates for heart transplantation continues to present difficulties. High plasma levels of cytokines and neurohormones have been associated with a poor prognosis in heart failure but their usefulness for identifying candidates for heart transplantation is still not established.

Methods. In 83 patients (59 ± 11 years old), with systolic left ventricular dysfunction and New York Heart Association functional class III-IV, we assessed levels of aldosterone, atrial natriuretic peptide, plasma renin activity, angiotensin II, norepinephrine, endothelin, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α .

Results. Over the following year, 13 patients died and 26 received heart transplantation. Mean ejection fraction was $23 \pm 6\%$, end-diastolic and end-systolic diameters were 73 ± 10 and 60 ± 10 mm, respectively. Univariate analysis identified the following variables to be associated with poor prognosis: angiotensin II ($p = 0.001$), norepinephrine ($p = 0.003$), plasma renin activity ($p = 0.02$), systolic blood pressure ($p = 0.006$), end-diastolic diameter ($p = 0.02$) and end-systolic diameter ($p = 0.04$). Multivariate regression analysis identified the following variables to be independent predictors of death or need for heart transplantation: a low cardiac index ($p = 0.007$), plasma angiotensin II ($p = 0.001$) and pulmonary capillary wedge pressure ($p = 0.04$). The sensitivity and specificity of angiotensin II for predicting poor outcome was only moderate according to interpretation of the receiver operating curves.

Conclusions. Although plasma angiotensin II was the best neurohormone for identifying patients with severe heart failure and the worst prognosis, its sensitivity and specificity for predicting death or the need for heart transplantation was limited. The decision to transplant should continue to be based on clinical and hemodynamic parameters.

Key words: Severe heart failure. Angiotensin II. Cytokines. Heart transplantation.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dra. E. Roig.
IMCV. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: eroig@clinic.ub.es

Recibido el 19 de junio de 2001.
Aceptado para su publicación el 18 de diciembre de 2001.

INTRODUCCIÓN

El pronóstico de la insuficiencia cardíaca ha mejorado en los últimos años, sobre todo gracias a los nuevos avances terapéuticos. No obstante, un número no des-

ABREVIATURAS

ARP: actividad de la renina plasmática.
 Ag-II: angiotensina II.
 AL: aldosterona.
 IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.
 EN: endotelina.
 FNA: factor natriurético auricular.
 IL-6: interleucina 6.
 N: noradrenalina.
 TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

preciable de pacientes sigue progresando hacia insuficiencia cardíaca severa con una mortalidad muy alta a corto plazo^{1,2}. En estos enfermos, el trasplante cardíaco continúa siendo el único tratamiento que mejora el pronóstico y la calidad de vida. A pesar de que la reducción de la capacidad funcional es el parámetro clínico más importante en que se basa la indicación del trasplante cardíaco, la selección del momento óptimo para aceptar a un paciente para trasplante sigue siendo un problema sin resolver³. En diversos estudios se han identificado diferentes parámetros, tanto clínicos como hemodinámicos, que se asocian a peor pronóstico y que son de utilidad en la selección de los enfermos que van a beneficiarse del trasplante cardíaco⁴⁻⁹. Las concentraciones plasmáticas elevadas de algunas neurohormonas, como la noradrenalina (N) y el factor natriurético auricular (FNA), se han asociado a peor pronóstico, aunque su utilidad en la práctica clínica es muy limitada^{10,11}. La mayoría de los estudios previos son muy heterogéneos, con pocos pacientes en clase funcional avanzada, y analizan el valor pronóstico de una o varias neurohormonas, pero no todas en su conjunto, por lo que es difícil deducir cuál puede ser más útil en estos enfermos.

Más recientemente, otros mediadores activados a nivel endotelial como la endotelina (EN)¹² y algunas citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6) se han asociado también a mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca¹³. Está aún por determinar si los títulos elevados de estos mediadores pueden ser útiles para establecer el pronóstico de estos pacientes.

Los objetivos de este estudio son: *a*) analizar el valor pronóstico de los valores en suero elevados de TNF e IL-6 en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), y *b*) analizar conjuntamente todas las neurohormonas y citocinas para determinar su utilidad en la selección de pacientes tributarios de trasplante cardíaco.

TABLA 1. Características clínicas de la población

Características clínicas	Media $\pm$ DE
Edad (años)	59 $\pm$ 11
Fracción de eyección (%)	23 $\pm$ 6
DTD (mm)	73 $\pm$ 10
DTS (mm)	60 $\pm$ 10
Tiempo de evolución (meses)	43 $\pm$ 55
IC previa	60 (72%)
BRIHH	55 (66%)
IECA	83 (100%)
BB	21 (25%)
Digoxina	67 (81%)
DAI	13 (16%)
Amiodarona	33 (40%)
Dobutamina i.v.	24 (29%)

BB: bloqueadores betaadrenérgicos; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; DAI: desfibrilador automático implantable; DE: desviación estándar; DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesistólico; i.v.: intravenosa; IC: insuficiencia cardíaca. IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina.

MÉTODOS

Desde enero de 1996 hasta diciembre de 2000, 220 pacientes afectados de insuficiencia cardíaca secundaria a disfunción ventricular izquierda, diagnosticada por una fracción de eyección inferior al 40% mediante ecocardiograma convencional, fueron atendidos por la Unidad de Insuficiencia Cardíaca del Institut de Malalties Cardiovasculares del Hospital Clínic de Barcelona. De esta población, 94 pacientes presentaban insuficiencia cardíaca avanzada, hallándose en clase funcional III-IV de la NYHA. La etiología de la insuficiencia cardíaca fue secundaria a cardiopatía isquémica en 40 pacientes (48%), a cardiomiopatía dilatada idiopática en otros 40 (48%) y a cardiopatía valvular en los 3 pacientes restantes, que eran portadores de una prótesis mitral mecánica normofuncionante. Los diferentes tratamientos administrados se indican en la tabla 1; la dosis media de enalapril fue de 18 $\pm$ 9 mg/día; la de captopril de 94 $\pm$ 68 mg/día, y la de furosemida de 90 $\pm$ 41 mg/día.

Se excluyó a los pacientes con otras enfermedades concomitantes como infecciones, insuficiencia renal crónica, cáncer o enfermedades autoinmunes, así como los pacientes con un infarto agudo de miocardio de menos de 6 meses de evolución. Once pacientes que recibían antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II (Ag-II) fueron excluidos del estudio, constituyendo los 83 restantes la población estudiada.

Ecocardiografía

Se realizó un ecocardiograma bidimensional con Doppler pulsado y en modo M con un aparato Hewlett Packard ultrasound system (Sonos 2000), con un transductor electrónico de 2,5 MHz. El análisis de la función ventricular se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

Determinaciones de neurohormonas y citocinas

Para las determinaciones plasmáticas de neurohormonas y citocinas se obtuvieron las muestras de sangre estando el paciente en ayunas, a través de una vía antecubital y después de permanecer 45 min en reposo. Se determinaron los valores plasmáticos de aldosterona (AL), N, Ag-II, actividad de la renina plasmática (ARP), FNA, EN, TNF- α e IL-6. Las muestras permanecieron en hielo a -4°C y fueron centrifugadas en breve, y el plasma se congeló a -30°C hasta su utilización¹⁴. Los valores de normalidad para nuestro laboratorio son: ARP, $1,4 \pm 0,9$ ng/ml/h; AL < 30 ng/ml; N, 253 ± 114 pg/ml; FNA, 19 ± 5 fmol/ml, y Ag-II, 15 ± 8 pg/ml. Los valores séricos de TNF- α (< 20 pg/ml) fueron medidos por radioinmunoensayo (Medgenix Diagnostics, Fleurus, Bélgica), así como los de IL-6 (Commercial enzyme linked immunoabsorbent assays; Medgenix Diagnostics), siendo los valores de normalidad < 5 pg/ml.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media y desviación estándar. Las determinaciones plasmáticas de las neurohormonas y citocinas se expresaron como mediana e intervalo de valores. El análisis estadístico se realizó utilizando el Software Statistical Program for the Social Sciences (SPSS), versión 10.0. Para valorar si las variables estudiadas en cada grupo tenían una distribución normal se utilizó la prueba de Kolmogorov. A las variables que no presentaban una distribución normal se les aplicó una transformación logarítmica para homogeneizar la muestra antes de su análisis. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes, o prueba de la χ^2 cuando estaba indicado. Se analizaron las siguientes variables: fracción de eyección, diámetros telediastólico y telesistólico, tiempo de evolución de la insuficiencia cardíaca, presión arterial sistólica, etiología, antecedentes de insuficiencia cardíaca previa, las neurohormonas ARP, AL, FNA, N y EN y las citocinas TNF- α e IL-6. En 56 pacientes se analizaron las presiones de la arteria pulmonar, el capilar pulmonar y el índice cardíaco. Mediante modelos de regresión de Cox univariados se identificaron los predictores de muerte o necesidad de trasplante cardíaco al año. Se realizaron dos análisis de regresión múltiple de Cox para identificar los predictores independientes de muerte o necesidad de trasplante cardíaco durante el seguimiento; en el primero se analizaron todas las neurohormonas y citocinas mencionadas previamente, y en el segundo se añadió el resto de las variables. Se determinaron los intervalos de confianza (IC) del 95% de la *hazard ratio* (tasa de riesgo). A fin de comparar de forma gráfica la sensibilidad y especificidad

TABLA 2. Valores de la mediana e intervalos de los valores de las neurohormonas y citocinas estudiadas

Neurohormona	Mediana	Intervalo de valor
ARP (ng/ml/h)	3,3	(0,07-44)
AL (ng/ml)	17	(4-70)
Ag-II (pg/ml)	33	(8-480)
N (pg/ml)	285	(81-1.886)
FNA (fmol/ml)	95	(7-296)
EN (pg/ml)	9,3	(1,3-25)
TNF- α (pg/ml)	42	(7-99)
IL-6 (pg/ml)	20	(1-107)

Ag-II: angiotensina II; AL: aldosterona; ARP: actividad de la renina plasmática; EN: endotelina; FNA: factor natriurético auricular; IL-6: interleucina 6; N: noradrenalina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

de las citocinas y neurohormonas para predecir muerte o necesidad de trasplante cardíaco se trazaron las curvas ROC (*receiver-operating characteristic*). Las curvas ROC se realizaron analizando los valores de sensibilidad y especificidad para cada valor de la muestra. Estas curvas permiten representar gráficamente la sensibilidad y especificidad del 100%. La superposición de las curvas correspondientes a las diferentes ecuaciones de regresión permite observar cuál de ellas tiene mejores sensibilidad y especificidad a lo largo de su recorrido. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características clínicas de los 83 pacientes estudiados en clase funcional III-IV de la NYHA se exponen en la tabla 1. Los valores de las citocinas y neurohormonas analizadas, expresadas como mediana y su intervalo de valores, se recogen en la tabla 2.

Durante el primer año de seguimiento 13 pacientes fallecieron y 26 recibieron un trasplante cardíaco. Uno de los 13 pacientes que fallecieron se hallaba en lista de espera para trasplante cardíaco, y en tres casos éste se realizó con carácter urgente. Veinticuatro pacientes requirieron tratamiento inotrópico intravenoso durante el seguimiento debido al deterioro severo de los síntomas; 11 de ellos estaban en lista de espera para trasplante cardíaco.

Predictores de muerte o necesidad de trasplante cardíaco

La Ag-II, la N y la ARP fueron las neurohormonas que se asociaron de forma significativa a mortalidad o necesidad de trasplante cardíaco durante el seguimiento, juntamente con la presión arterial sistólica baja, un mayor grado de dilatación ventricular, presión media de la arteria pulmonar elevada y un índice cardíaco bajo, en el análisis univariado (tabla 3). La elevación de TNF- α o IL-6 no se asoció a un peor pronóstico en estos pacientes.

TABLA 3. Predictores de muerte o necesidad de trasplante cardíaco durante el seguimiento. Análisis univariado

Variable	Significación	IC del 95%-HR
Ag-II	0,001	1,2-2,1
ARP	0,01	1,04-1,7
N	0,04	1,006-3,1
FNA	0,06	0,96-2,6
PSAo	0,006	0,95-0,99
DTS	0,02	1-1,06
DTD	0,04	1-1,06
Índice cardíaco	0,003	0,12-0,65
PAPm	0,04	1-1,07

Ag-II: angiotensina II; ARP: actividad de la renina plasmática; DTD: diámetro telediastólico; DTS: diámetro telesistólico; FNA: factor natriurético auricular; HR: *hazard ratio* (tasa de riesgo); IC: intervalo de confianza; N: noradrenalina; PAPm: presión arteria pulmonar media; PSAo: presión sistólica aórtica.

TABLA 4. Predictores de muerte o necesidad de trasplante cardíaco durante el seguimiento. Análisis multivariado

Variable	Significación	IC del 95%-HR
Índice cardíaco	0,007	0,14-0,73
Ag-II	0,01	1,09-2,06
PCP	0,04	1-1,08

Ag-II: angiotensina-II; HR: *hazard ratio* (tasa de riesgo); IC: intervalo de confianza; PCP: presión del capilar pulmonar.

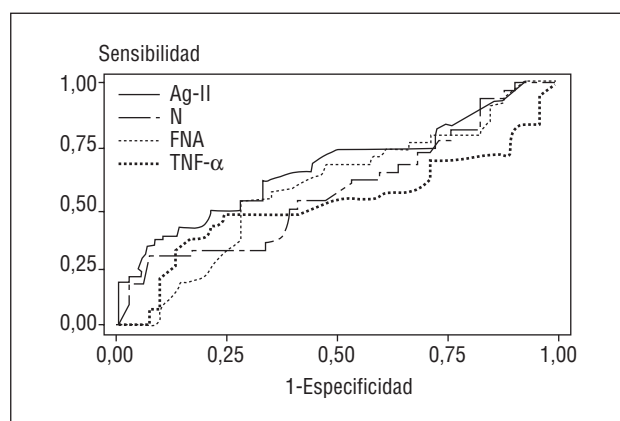


Fig. 1. Comparación de las áreas bajo las curvas obtenidas con la sensibilidad y especificidad de los valores plasmáticos de angiotensina II (Ag-II), noradrenalina (N), factor natriurético auricular (FNA) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) para detectar muerte o necesidad de trasplante cardíaco. No se observan diferencias entre las mismas.

Cuando se realizó el análisis multivariado analizando conjuntamente todas las neurohormonas y citocinas, se identificó la Ag-II ($p = 0,0002$; IC del 95%, 1,3-2,3) como la variable con mayor poder predictivo independiente para predecir la muerte o necesidad de trasplante cardíaco durante el primer año de segui-

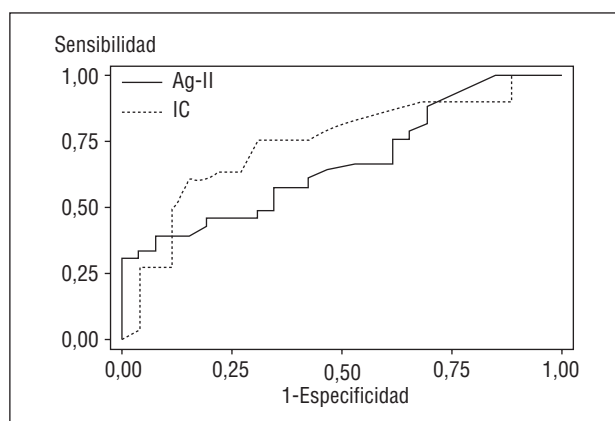


Fig. 2. Comparación de las áreas bajo las curvas obtenidas con la sensibilidad y especificidad de los valores plasmáticos de angiotensina II (Ag-II) y el índice cardíaco (IC) para detectar muerte o necesidad de trasplante cardíaco.

miento. Al añadir al análisis previo las presiones endocavitarias derechas, el índice cardíaco, la presión arterial sistólica y los diámetros ventriculares por ecocardiograma, el análisis multivariado identificó el índice cardíaco, seguido de la Ag-II y la presión capilar pulmonar, como las variables con mayor poder predictivo independiente para predecir la muerte o necesidad de trasplante cardíaco (tabla 4).

Al comparar la curva de sensibilidad y especificidad (curvas de ROC) de la Ag-II con las de las otras neurohormonas y citocinas estudiadas, observamos que todas las curvas son superponibles, siendo la sensibilidad y especificidad de la Ag-II moderadas para predecir muerte o trasplante (fig. 1). Al comparar la curva de la Ag-II con la del índice cardíaco y la de la presión capilar pulmonar, el índice cardíaco fue el parámetro que tuvo la mejor sensibilidad y especificidad para predecir muerte o necesidad de trasplante cardíaco (fig. 2).

DISCUSIÓN

En este estudio se analiza la utilidad de los títulos de citocinas y neurohormonas para valorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca severa y ver si son de utilidad para seleccionar los pacientes candidatos a trasplante cardíaco. La Ag-II se identificó como el predictor independiente más potente para predecir muerte o necesidad de trasplante cardíaco. No obstante, su sensibilidad y especificidad, analizadas mediante las curvas de ROC, fueron tan sólo moderadas y no significativamente superiores a las de las otras neurohormonas y citocinas estudiadas, de manera que una mejora en la sensibilidad se produjo siempre a expensas de una reducción en la especificidad, y viceversa. La mejor sensibilidad y especificidad para predecir muerte o necesidad de trasplante cardíaco se situó entre el 50 y el 60%; por tanto, este estudio confirma que la determinación de neurohormonas o cito-

cinas tiene un valor limitado en la práctica clínica para identificar a los pacientes candidatos a trasplante cardíaco.

El aumento de TNF- α o de IL-6 no se ha asociado a un peor pronóstico en este estudio, al contrario de lo que se había demostrado en estudios previos¹³⁻¹⁶. Esto puede atribuirse a diferencias en la población estudiada; en el presente estudio, todos los pacientes se hallaban en clase funcional III-IV de la NYHA, por lo que es posible que en esta población con insuficiencia cardíaca avanzada los mediadores de inflamación no sean los únicos determinantes del pronóstico a corto plazo. Recientemente se ha demostrado que los receptores solubles del TNF tienen mayor valor pronóstico que el propio TNF¹⁷; así, el receptor soluble I del TNF (sTNF-R1) se ha asociado a mayor mortalidad en una población en clase funcional II-III¹⁸. Además, es posible que los títulos elevados de citocinas o neurohormonas sean más eficaces para predecir mortalidad que la necesidad de trasplante cardíaco dada la subjetividad que esta indicación implica.

La decisión de incluir a un paciente en lista de espera para trasplante sigue siendo una decisión difícil, teniendo en cuenta el tiempo probable en lista antes del trasplante y la evolución natural de la enfermedad¹⁹. Diversos estudios han identificado datos clínicos como la etiología isquémica de la disfunción ventricular, el grado de dilatación ventricular, la hipotensión arterial, la necesidad de tratamiento inotrópico intravenoso, una reducción del consumo máximo de oxígeno en la prueba de esfuerzo, presiones endocavitarias altas y un índice cardíaco bajo como factores asociados a mayor mortalidad a corto plazo y que nos son de utilidad para identificar a los pacientes con peor pronóstico y, por tanto, tributarios de trasplante cardíaco^{5,6,20}. No obstante, no existe un único parámetro que nos permita identificar de forma fiable en qué pacientes y en qué momento debe considerarse la opción del trasplante cardíaco. A pesar de que los valores elevados de N en plasma se han asociado también a un aumento de la mortalidad en diversos estudios^{10,21,22}, su utilidad para seleccionar a pacientes candidatos a un trasplante es limitada, sobre todo debido a que sus valores pueden variar mucho a lo largo del tiempo por influencia de circunstancias externas, como el uso de diuréticos o la dieta hiposódica. Si bien al analizar el beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en la insuficiencia cardíaca se observó una asociación entre mortalidad y valores plasmáticos elevados de N, Ag-II y FNA en los pacientes del grupo placebo, esta relación se perdía en el grupo que recibió el inhibidor de la ECA²³. Actualmente el 95% de los pacientes con insuficiencia cardíaca grave siguen tratamiento con IECA, y un porcentaje creciente con bloqueadores beta, ya que ambos fármacos modulan los efectos de la activación neurohumoral, pueden modificar el valor pronóstico de la misma.

En consonancia con estudios previos, la Ag-II fue la variable más potente para identificar a los pacientes con mal pronóstico^{24,25}. No obstante, un bloqueo más completo del sistema renina-angiotensina a base de administrar dosis muy altas (60 mg/día) de enalapril²⁶, o al añadir antagonistas del receptor de la Ag-II a los IECA, no se ha acompañado del esperado beneficio en la reducción de la mortalidad²⁷. Esto sugiere que debe proseguir la investigación en este campo, ya que otros factores aún desconocidos pueden influir en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Es posible que cierta activación de la Ag-II sea necesaria para mantener la presión arterial y la estabilidad hemodinámica en las fases terminales de la enfermedad cuando la función ventricular está severamente deprimida. En las últimas décadas se han identificado mediadores activados a nivel endotelial en la insuficiencia cardíaca como la EN, cuyo aumento en suero se ha asociado a peor pronóstico en diversos estudios²⁸. Aunque probablemente tiene un papel importante en la evolución de la insuficiencia cardíaca, ya que aumenta a medida que se agrava ésta, quizá su activación tisular desempeñe un papel más determinante en la evolución de la enfermedad²⁹.

Limitaciones del estudio

La decisión de remitir a un paciente a trasplante cardíaco es un objetivo cuestionable debido a la gran subjetividad a que está sometida esta decisión. No obstante, el período de tiempo en lista de espera en nuestro hospital es bajo, por lo que sólo entran en lista para trasplante cardíaco los enfermos muy sintomáticos y con una mortalidad esperada a corto plazo muy elevada.

La activación de citocinas y neurohormonas a nivel periférico probablemente no refleje de forma adecuada su activación a nivel tisular, ya que es a este nivel donde tiene lugar la activación de mediadores que favorecen el remodelado ventricular y, en definitiva, la evolución de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio confieren un valor limitado de los valores elevados de citocinas y neurohormonas en la insuficiencia cardíaca terminal para seleccionar a los pacientes tributarios de trasplante cardíaco. Según estos resultados, la decisión de remitir un paciente para trasplante cardíaco debe seguir basándose en un conjunto de datos clínicos y hemodinámicos.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Llorenç Quintó, de la Unidad de Epidemiología y Estadística del Hospital Clínic de Barcelona, su ayuda y cooperación en el análisis estadístico de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalon KL, Keaven MA, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
2. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas JR, Del Rey J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-9.
3. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wison JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
4. Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA, Vagelos RH, Schroeder JS, Willson K, et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1192-7.
5. Anguita M, Arizón JM, Bueno G, Latre JM, Sancho M, Torres F, et al. Clinical and hemodynamic predictors of survival in patients aged < 65 years with severe congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:413-7.
6. Martí V, Ballester M, Marrugat J, Auge JM, Padro JM, Narula J, et al. Assessment of the appropriateness of the decision of heart transplantation in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;80:746-50.
7. Ping Sun J, James KB, Sheng Yang X, Solankhi N, Shah MS, Arheart J, et al. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol* 1997;80:1583-7.
8. Delgado JF, Gómez MA, Calle G, Carnero N, Hernández J, Tascón J, et al. Hipertensión arterial pulmonar y trasplante cardíaco: evolución hemodinámica y supervivencia. *Rev Esp Cardiol* 1996;49:804-9.
9. Almenar L, Vicente JL, Torregrosa S, Osa A, Martínez-Dolz L, Gómez-Plana J, et al. Variables predictoras de mortalidad precoz tras el trasplante cardíaco ortotópico en adultos. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:628-34.
10. Rector TS, Olivari MT, Levine B, Francis GS, Cohn JN. Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. *Am Heart J* 1987;114:148-52.
11. Gottlieb SS, Lukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1534-9.
12. Pousset F, Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Carayon A, Maistre G, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart disease. *Eur Heart J* 1997;18:254-8.
13. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:391-8.
14. Jiménez V, Gutkowska J, Ginés P, Arroyo V, Rivera F, Rodés J. Molecular forms and biological activity of atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 1991;14:601-7.
15. Orús J, Roig E, Pérez-Villa F, Paré C, Azqueta M, Filella X, et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:419-25.
16. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral K, Young J, Mann D. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the SOLVD study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-6.
17. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-86.
18. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
19. Almenar Bonet L, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. IX Informe Oficial (1984-1999). *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1639-45.
20. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the committee on heart failure and cardiac transplantation of the council on clinical cardiology, American Heart association. *Circulation* 1995;92:3593-612.
21. 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. *Circulation* 1993;87(Suppl VI):40-8.
22. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990;65:903-8.
23. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsson L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-6.
24. Roig E, Pérez-Villa F, Morales M, Jiménez V, Orús J, Heras M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitors therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:53-7.
25. Tsutamoto T, Wada A, Maeda T, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20:1799-807.
26. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, Karidis K, Tirologos A, Zobelos S, et al. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicentric study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2090-5.
27. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;100:1056-64.
28. Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:633-41.
29. Escobales N, Crespo MJ, Pérez J, Moreta S, Altieri PI. Increased ang-II-dependent, NADPH-oxidase activity in the aorta of young cardiomyopathic hamsters without evidence of heart failure [abstract]. Supplement to the Journal Thrombosis and Hemostasis, July 2001 (ISSN 0340-6245).