

PUESTA AL DÍA

Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (III)

Utilidad clínica de los marcadores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca

Eulalia Roig Minguell

Institut Clínic de Malalties Cardiovasculares. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La insuficiencia cardíaca crónica secundaria a una disfunción sistólica se caracteriza por presentar una importante activación neurohormonal asociada que consiste principalmente en un aumento de la activación simpática y del sistema renina-angiotensina. La activación neurohormonal forma parte de los mecanismos de compensación que se activan para mantener la estabilidad hemodinámica cuando se reduce el gasto cardíaco. A pesar del beneficio inicial, se ha demostrado que la activación neurohormonal contribuye al deterioro progresivo de la función ventricular y los síntomas en la insuficiencia cardíaca, de forma que un mayor grado de activación neurohormonal se asocia con un peor pronóstico.

A pesar de las implicaciones de la activación neurohormonal en el pronóstico, la determinación de los valores plasmáticos de neurohormonas no se utiliza en la práctica clínica para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. De hecho, el tratamiento médico con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueadores betaadrenérgicos, al modular o reducir los valores plasmáticos de algunas hormonas, modifica su valor de pronóstico, con lo que disminuye su utilidad para establecer el riesgo. Por este motivo, no se dispone todavía de un marcador ideal que sea estable y de fácil determinación y que permita establecer con seguridad el riesgo de los pacientes con insuficiencia cardíaca; además, debería tener una adecuada relación coste/beneficio.

Palabras clave: *Disfunción ventricular. Activación neurohormonal. Insuficiencia cardíaca.*

Clinical Use of Markers of Neurohormonal Activation in Heart Failure

Chronic heart failure secondary to ventricular dysfunction is characterized by neurohormonal activation, reflected mainly as increased sympathetic and renin-angiotensin system activation. Increased plasma levels of several neurohormones have been associated with increased morbidity and mortality. Neurohormone activation is part of the mechanism of compensation that is activated to maintain hemodynamic stability when heart output is reduced. Despite the initial benefits of this mechanism, neurohormone activation has been shown to contribute to progressive impairment of ventricular function and symptoms of heart failure, such that the greater the degree of activation, the worse the prognosis.

Despite their important implications for prognosis, plasma neurohormone levels are not measured in clinical practice as part of the clinical evaluation of patients with heart failure. Medical treatment with ACE inhibitors and beta blockers, by lowering the plasma levels of some neurohormones, reduces their prognostic usefulness in establishing risk. Thus, no ideal biomarker is yet available that is stable and easy to measure, and that accurately established risk in patients with heart failure. Such a marker should also have an acceptable cost/benefit ratio.

Key words: *Ventricular dysfunction. Neurohumoral activation. Heart failure.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es un problema sanitario de creciente magnitud, con un importante gasto de recursos económicos¹. Su alta prevalencia se debe a que

la evolución a largo plazo de diferentes tipos de cardiopatías puede inducir insuficiencia cardíaca. Ésta, a pesar de los últimos avances terapéuticos, tiene aún una mortalidad y morbilidad muy elevadas, sobre todo si es secundaria a disfunción ventricular izquierda^{2,3}.

Con el descenso del gasto cardíaco se activan mecanismos de compensación mediados por la activación de una serie de hormonas y péptidos que actúan en el riñón, el sistema vascular periférico y el propio miocardio⁴. Además, también existe una reacción inmunitaria, con liberación de citocinas, mediadores de la inflamación y factores de crecimiento, que se activa tanto en el ámbito sistémico como tisular. Estos me-

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dra. E. Roig.
Hospital Clínic. Institut Clínic de Malalties Cardiovasculares.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: eroig@clinic.ub.es

ABREVIATURAS

FE: fracción de eyección.
 BB: bloqueadores beta.
 SRA: sistema renina-angiotensina.
 ECA: enzima de conversión de la angiotensina.
 ARP: actividad de la renina plasmática.
 ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II.
 ET-1: endotelina.
 ANP: péptido natriurético auricular.
 BNP: péptido natriurético ventricular.
 TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.
 SION: sintasa inducible del óxido nítrico.
 IL-6: interleucina 6.
 sICAM-1: factor soluble molecular-1 de adhesión intercelular.
 VCAM-1: factor soluble molecular-1 de adhesión vascular.
 LDL: lipoproteínas de baja densidad.

diadores contribuyen en parte a perpetuar la disfunción ventricular, motivo por el que pueden tener importantes implicaciones en el pronóstico^{5,6} (tabla 1).

Las neurohormonas y los mediadores activados en la insuficiencia cardíaca pueden agruparse en dos grandes grupos que tienen acciones opuestas. En primer lugar, los que aumentan la contractilidad y la frecuencia car-

TABLA 1. Relación de neurohormonas y péptidos activados en la insuficiencia cardíaca que directa o indirectamente se han asociado a mayor mortalidad

Marcadores directa o indirectamente relacionados con mal pronóstico en la insuficiencia cardíaca

| |
|---|
| Neurohormonas |
| Noradrenalina |
| Actividad renina plasmática |
| Angiotensina II |
| Aldosterona |
| Arginina-vasopresina |
| Péptidos natriuréticos |
| Péptidos activados en el endotelio |
| Endotelina |
| TNF- α |
| Interleucina 6 |
| Adrenomedulina |
| Moléculas de adhesión de los linfocitos |
| Marcadores de estrés oxidativo |
| LDL-oxidasa |
| Xantinoxidasa |
| NADPH-oxidasa |
| Ácido úrico |
| Marcadores de daño miocárdico |
| Troponinas |

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NADPH: nicotinamida adenínucleótido fosfato reducido.

díaca producen vasoconstricción periférica, favorecen la retención de líquidos y, en los tejidos, inducen respuestas proliferativas. Estas acciones están mediadas por el aumento de la actividad simpática y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la vasopresina y la endotelina. En segundo lugar, otros mediadores, como los péptidos natriuréticos, la adrenomedulina y las citocinas, inducen respuestas opuestas y causan vasodilatación, efecto diurético y, reducen la proliferación celular, además de inducir fenómenos de apoptosis. Las concentraciones plasmáticas elevadas de algunos de estos mediadores, como la noradrenalina y la angiotensina, contribuyen de forma directa a aumentar la mortalidad en la insuficiencia cardíaca, mientras se cree que otras hormonas sólo son marcadores indirectos de mayor gravedad^{7,8}.

De hecho, aunque en la práctica clínica la utilidad de la determinación de los valores séricos de neurohormonas ha sido muy limitada, su conocimiento ha permitido mejorar y desarrollar nuevos tratamientos de la insuficiencia cardíaca. A continuación revisaremos el valor pronóstico de las diferentes neurohormonas y mediadores activados en la insuficiencia cardíaca.

NORADRENALINA

El aumento de noradrenalina en la sangre periférica fue una de las primeras alteraciones neurohormonales detectadas en la insuficiencia cardíaca⁹. El origen de su activación es multifactorial; por una parte, el descenso del gasto cardíaco, a través de la activación de los barorreceptores vasculares, aumenta su liberación en el sistema nervioso central; por otra, la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) también activa la liberación de noradrenalina. Este aumento de liberación, junto con la reducción de su reabsorción en las terminales nerviosas, da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina^{10,11}. Con la activación simpática aumentan la frecuencia cardíaca y la contractilidad, incrementando el gasto cardíaco; además, ocasiona una importante vasoconstricción periférica que ayuda a mantener la presión arterial. No obstante, esto comporta un aumento del consumo de oxígeno y del trabajo cardíaco que contribuye a la larga al deterioro progresivo de la función ventricular. Además, la noradrenalina puede producir necrosis miocárdica y muerte celular por apoptosis, lo que agrava la disfunción ventricular. Por ello, se cree que contribuye de manera activa al mal pronóstico de estos pacientes¹².

Los valores elevados de noradrenalina se han asociado, clásicamente, a un peor pronóstico en la insuficiencia cardíaca. Ya en la década de los sesenta se observó que sus concentraciones aumentaban de forma paralela al deterioro de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), de forma que los pacientes con valores más elevados tenían síntomas más

severos y mayor mortalidad^{13,14}. En diversos estudios, los valores plasmáticos elevados de noradrenalina se correlacionaron de forma significativa con presiones endocavitarias y resistencias pulmonares más altas, así como con un peor índice cardíaco¹⁵.

Al analizar los factores que determinaban el pronóstico de los enfermos con insuficiencia cardíaca que participaron en los estudios V-HeFT^{16,17} se identificaron los valores elevados de noradrenalina juntamente con la fracción de eyección (FE) y el pico máximo de consumo de oxígeno como los predictores más potentes de mortalidad. Además, se pudo observar que, a pesar de que los valores de noradrenalina se redujeron durante el primer año de tratamiento con enalapril comparado con placebo, a largo plazo, éstos aumentaban de forma progresiva en ambos grupos, indicando que persistía la activación simpática.

De forma similar, tanto el estudio CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)¹⁰ como el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)¹⁸ demostraron que los pacientes con valores de noradrenalina superiores a la mediana de la población estudiada presentaban mayor mortalidad. Además, el estudio SOLVD-prevención evidenció que incluso en pacientes con disfunción ventricular izquierda sin síntomas, los valores elevados de noradrenalina se asociaron a mayores incidencias de insuficiencia cardíaca y mortalidad¹³.

Cabe resaltar que, mientras en algunos estudios, el valor pronóstico de elevadas concentraciones de noradrenalina se reducía cuando el paciente se hallaba en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) o bloqueadores beta (BB)^{16,19}, en otros fue identificado como un predictor independiente de mortalidad sin relación con el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca²⁰. Además, se debe señalar que no todos los pacientes con disfunción ventricular severa y signos de insuficiencia cardíaca avanzada presentan valores elevados de noradrenalina, y no por ello dejan de tener mal pronóstico.

La utilidad clínica de la determinación de los valores de noradrenalina en la valoración del pronóstico en la insuficiencia cardíaca se ha visto afectada por varios factores ya que, además de las medidas en la extracción de la muestra y su variabilidad en el curso de la enfermedad, el tratamiento con fármacos que modulan la activación simpática, como los inhibidores de la ECA y los BB, también modifica el valor pronóstico de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina^{16,21}.

ACTIVIDAD DE LA RENINA PLASMÁTICA

La liberación de renina es el primer paso de la activación del SRA y activa una cascada de estímulos que lleva a la formación de angiotensina II, que media la mayoría de las acciones indeseables secundarias a la activación del SRA. La hipoperfusión renal y la acti-

vación simpática son la causa más frecuente de liberación de renina en el aparato yuxtglomerular del riñón.

Aunque la activación de la renina aumenta a medida que se agrava la insuficiencia cardíaca, su liberación está influida por diversos factores, entre ellos, el uso de diuréticos y las dietas bajas en sodio, que aumentan de forma importante su actividad¹⁶. El estudio SOLVD-prevención permitió demostrar que algunos pacientes asintomáticos con disfunción ventricular izquierda podían presentar ya activación del SRA; no obstante, la actividad de la renina plasmática (ARP) se relacionaba estrechamente con el uso de diuréticos¹⁹. Aunque el SRA es un sistema dinámico cuya activación puede variar en respuesta a diferentes situaciones hemodinámicas, la ARP suele permanecer elevada debido al tratamiento crónico con inhibidores de la ECA y diuréticos. Los inhibidores de la ECA, al disminuir los valores de angiotensina II por un mecanismo de retroalimentación negativa aumentan la ARP, por lo que se su valor pronóstico se modifica.

En el estudio V-HeFT II, en el que se analizó el valor de las diferentes neurohormonas para el pronóstico en la insuficiencia cardíaca, se observó que valores elevados de ARP se asociaban con una elevada mortalidad a los 4 años de seguimiento. No obstante, en este mismo estudio, el valor pronóstico de la ARP se reducía en presencia de inhibidores de la ECA¹⁶. En el estudio SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), realizado en pacientes con disfunción ventricular izquierda postinfarto, el aumento de ARP se identificó como predictor independiente de mortalidad o futuras descompensaciones de la insuficiencia cardíaca^{22,23}. En este estudio, a partir del primer año de seguimiento, los pacientes con aumento de la ARP tenían una mayor incidencia de muerte o reinfarto, con independencia de si estaban en tratamiento con inhibidores de la ECA. Diversos estudios han demostrado que los BB reducen la renina plasmática, hecho que contribuye a un mejor control de la activación neurohormonal y neutraliza, en parte, el valor pronóstico de su incremento²⁴. Por tanto, la ARP, cuando se halla aumentada, es un marcador de mal pronóstico que indica el grado de activación del SRA, pero su utilidad clínica se encuentra limitada por su gran variabilidad en respuesta al tratamiento médico y por la situación hemodinámica del paciente.

ANGIOTENSINA II

La angiotensina II es un octapéptido que constituye el eslabón final de la activación del SRA. Es un potente vasoconstrictor periférico y un importante estimulador de la fibrosis y la hipertrofia miocárdica. También activa la liberación de otras hormonas, como la aldosterona y la vasopresina, que contribuyen a retener líquido, además de la noradrenalina y la endotelina, que son también vasoconstrictores muy potentes; por ello,

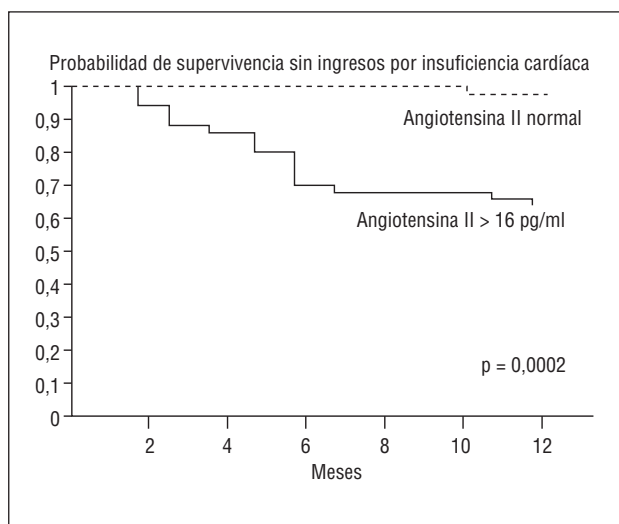


Fig. 1. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con insuficiencia cardíaca estratificados en 2 grupos según los valores plasmáticos elevados de angiotensina II (> 16 pg/ml o \leq 16 pg/ml). Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina que presentaban valores de angiotensina II elevados tenían, de forma significativa, una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y/o mortalidad durante el seguimiento⁸.

se le ha adjudicado un importante papel en la progresión de la disfunción ventricular. El paso final que da lugar a la formación de angiotensina II se debe a la acción de la ECA, que activa el paso de angiotensina I a angiotensina II. La ECA, además, activa la degradación de las bradicininas que tienen efecto vasodilatador, hecho que contribuye a potenciar la vasoconstricción inducida por la angiotensina II.

Diversos estudios han demostrado que el aumento plasmático de angiotensina II se asocia a mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca^{25,26}. En el estudio CONSENSUS, los pacientes del grupo placebo que fallecieron tenían valores séricos significativamente más elevados de angiotensina II, aldosterona, péptido natriurético auricular (ANP) y noradrenalina. Esta relación entre los valores de neurohormonas y la mortalidad se modificaba en el grupo que recibió tratamiento con enalapril, ya que en éste disminuyeron los valores de todas las neurohormonas, especialmente de la angiotensina II, y esta reducción de la activación neurohormonal fue la principal causa de la disminución de la mortalidad observada¹⁰.

A pesar del gran impacto de los inhibidores de la ECA en la reducción de la mortalidad de la insuficiencia cardíaca, a largo plazo persisten aún una mortalidad nada despreciable y un alto índice de reingresos. De hecho, en diversos estudios se ha demostrado un fenómeno de escape de la angiotensina II, a pesar del tratamiento con inhibidores de la ECA^{8,27}. En estos pacientes se detectó una reactivación neurohormonal, mayor mortalidad y un número más elevado de reingresos por insuficiencia cardíaca (fig. 1).

El valor pronóstico de la angiotensina II, aunque es superior al de la ARP, también se modifica con el tratamiento farmacológico, de forma que los valores de angiotensina II se reducen con el tratamiento con inhibidores de la ECA y BB, mientras que aumentan con los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), al dejar de unirse ésta al receptor AT₁, sobrestimando así su activación.

ALDOSTERONA

La aldosterona es una hormona que actúa reabsorbiendo sodio y agua en el túbulo distal, interacciona con el sistema simpático aumentando el tono vascular y favorece la hipertrofia y la fibrosis miocárdica⁴. La activación de la aldosterona en la insuficiencia cardíaca forma parte de la activación neurohumoral, de forma que la angiotensina II constituye el principal estímulo para su liberación; menos importante es el papel de la vasopresina y la endotelina, que también pueden activarla. Al igual que con la angiotensina II, también se ha descrito un fenómeno de escape de la aldosterona, con un aumento de sus valores plasmáticos con independencia del tratamiento con inhibidores de la ECA²⁸.

En diversos estudios multicéntricos se ha observado la relación entre valores altos de aldosterona y mayor mortalidad^{10,14,18}, aunque posiblemente sea un marcador de riesgo de menor potencia que la angiotensina o la noradrenalina. No obstante, el tratamiento con antagonistas de la aldosterona asociados a inhibidores de la ECA ha demostrado reducir de forma significativa la mortalidad, tanto de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada como post-IAM^{29,30}.

ARGININA-VASOPRESINA

La arginina-vasopresina actúa a través de dos receptores: uniéndose al receptor V₁ tiene un potente efecto vasoconstrictor y uniéndose al receptor V₂ aumenta la reabsorción de agua reduciendo la diuresis, hecho que favorece la hiposmolaridad y la hiponatremia. Sus valores plasmáticos aumentan a medida que se agrava la insuficiencia cardíaca, y a su activación contribuyen la angiotensina II y el tratamiento diurético^{10,18}. Su valor pronóstico es inferior al de otras neurohormonas, por lo que prácticamente no se ha utilizado en clínica como marcador de gravedad en la insuficiencia cardíaca.

ENDOTELINA

La endotelina (ET-1) es un péptido con un potente efecto vasoconstrictor liberado por el endotelio. Su síntesis se activa por transcripción génica en forma de preproendotelina, que luego se convierte en proendotelina o *big endothelin* que, por acción de la enzima de

conversión de la endotelina, se transforma finalmente en ET-1, que es el péptido activo. La angiotensina II es un potente activador de la expresión del gen de la ET-1, aunque también lo activan la vasopresina, la adrenalina, la trombina y algunas citocinas^{4,31}. También la aumentan estímulos físicos, como el incremento de la presión venosa, de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la isquemia, factores presentes en la insuficiencia cardíaca. La expresión del gen de la ET-1 disminuye en respuesta al óxido nítrico y a los péptidos natriuréticos.

La ET-1 tiene efectos diferentes según al receptor al que se une; así, a través del receptor ET_B del endotelio produce vasodilatación al activar la liberación de óxido nítrico y prostaciclina, mientras que al unirse a los receptores ET_A y ET_B que se hallan en la fibra muscular lisa vascular induce vasoconstricción. En la insuficiencia cardíaca se ha descrito un predominio de receptores ET_A que favorece la vasoconstricción y la disfunción endotelial. Esto es especialmente relevante en la circulación pulmonar, donde induce hiperplasia de la íntima y contribuye al remodelado de los vasos pulmonares, favoreciendo la hipertensión pulmonar³².

En la insuficiencia cardíaca, tanto los valores plasmáticos de pro-ET-1 como de ET-1 se hallan elevados, y su aumento se ha correlacionado con el grado de hipertensión pulmonar, la clase funcional de la NYHA y la severidad de la insuficiencia cardíaca. La pro-ET-1 es más estable en plasma que la ET-1, por lo que con frecuencia se ha utilizado como una valoración indirecta de la activación de la ET-1. Los valores elevados de pro-ET-1 se han asociado a una mayor mortalidad en diversos estudios, de forma que los pacientes con insuficiencia cardíaca y valores en plasma de pro-ET-1 superiores a 4,3 fmol/ml tenían una mortalidad superior al 70% al año³³⁻³⁵. No obstante, a pesar de estos resultados alentadores, la determinación de ET-1 no ha demostrado tener un valor predictivo superior al de otras neurohormonas para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte o necesidad de trasplante cardíaco¹⁹.

PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR

El ANP se libera mayoritariamente en la aurícula al aumentar la presión de la pared, y en menor cantidad en el riñón. Por ello, sus valores plasmáticos también pueden aumentar con maniobras que incrementen la presión intraauricular, como la inmersión o las dietas ricas en sodio. En la insuficiencia cardíaca, su expresión también aumenta en respuesta a otras hormonas, como la angiotensina II y la endotelina.

Entre las acciones del ANP destaca sobre todo la vasodilatación y la reducción de las resistencias periféricas, induciendo, además, aumento de la natriuresis y diuresis. Esta mejoría del perfil hemodinámico se debe a que reduce los valores de noradrenalina, an-

giotensina y aldosterona. No obstante, a pesar de aumentar los valores circulantes de ANP, a medida que la insuficiencia cardíaca se agrava, sus efectos beneficiosos se atenúan^{36,37}. Se cree que esto es tanto por una regulación a la baja de sus receptores como por una alteración de su degradación. Su liberación plasmática es bastante precoz, de forma que se han detectado valores elevados de ANP en pacientes con disfunción ventricular izquierda, a pesar de hallarse asintomáticos y no haber presentado ninguna descompensación clínica¹³.

Su utilidad para valorar el pronóstico de la insuficiencia cardíaca se ha demostrado en diversos estudios, donde los valores elevados de ANP se han asociado a un aumento significativo de la mortalidad¹⁸. En el estudio SAVE se demostró que los pacientes post-IAM con disfunción ventricular izquierda que presentaban elevación del ANP al alta tenían peor pronóstico durante el seguimiento²³.

Debido a sus efectos beneficiosos, se considera que el ANP es un marcador indirecto de gravedad de la insuficiencia cardíaca y que no contribuye directamente a su mal pronóstico³⁸. A pesar de ello, se ha demostrado que sus valores aumentan especialmente en la insuficiencia cardíaca descompensada, mientras que tienden a normalizarse cuando el paciente se estabiliza y desaparece la sobrecarga hídrica³⁹. Al igual que ocurre con otras neurohormonas, el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca varía las concentraciones plasmáticas de ANP y modifica su valor pronóstico.

PÉPTIDO NATRIURÉTICO VENTRICULAR

El péptido natriurético ventricular (BNP) se libera en los miocitos ventriculares al aumentar la presión de la pared ventricular, por lo que es un marcador muy sensible de disfunción ventricular izquierda. Las acciones del BNP son similares a las del ANP, tiene efecto vasodilatador y aumenta la diuresis³⁶. Actualmente pueden determinarse tanto los valores de BNP como los de pro-BNP (N-BNP), un precursor más estable que también se halla elevado en el plasma de los pacientes con insuficiencia cardíaca. A ambos se les considera también marcadores indirectos de gravedad de la insuficiencia cardíaca. Su introducción en clínica es relativamente reciente pero, debido a su alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar la disfunción ventricular izquierda, su utilidad aumenta día a día^{40,41}. Además, debido a la posibilidad de su rápida determinación, se ha empleado para mejorar la eficacia diagnóstica en los servicios de urgencias, donde ayuda a diferenciar una disnea de origen cardíaco de una de origen pulmonar, con lo que se evita la realización de pruebas complementarias innecesarias e ingresos^{42,43}.

Los valores elevados de BNP también han mostrado su utilidad para determinar el pronóstico de la insuficiencia cardíaca durante su evolución. Es eficaz tanto

en pacientes asintomáticos o con pocos síntomas, en los que los valores elevados de BNP se identificaron como predictores independientes de mortalidad a los 2 años, como en la insuficiencia cardíaca avanzada, donde valores de BNP elevados en el momento del alta permitieron identificar a los pacientes con mayor mortalidad o necesidad de reingreso por insuficiencia cardíaca⁴⁴⁻⁴⁸. En el estudio Val-HEFT, donde 5.010 pacientes recibieron valsartán o placebo además del tratamiento convencional, los valores elevados de BNP se asociaron a una mayor incidencia de eventos durante un seguimiento de 2 años²⁰. Dado su importante poder predictivo, se ha sugerido que los valores de BNP pueden ser útiles para guiar el tratamiento médico de forma individualizada. Así, los pacientes con valores elevados de BNP a pesar de un tratamiento médico optimizado deberían ser considerados de alto riesgo y, por tanto, susceptibles de otras opciones terapéuticas⁴⁹.

Al igual que ocurre con otras hormonas, el tratamiento de la insuficiencia cardíaca puede modificar el valor pronóstico del BNP. De hecho, ya se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de la ECA y BB reduce las concentraciones de pro-BNP, atenuándose su valor predictivo²⁰. A pesar del entusiasmo inicial que suscitó la determinación del BNP y de su rápida difusión, todavía se desconoce la variabilidad de sus valores en el tiempo. Además, existen dificultades para establecer un consenso en la determinación de un valor de corte de BNP adecuado para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, por lo que todavía falta información para poder generalizar su uso en la práctica clínica.

ADRENOMEDULINA

La adrenomedulina es un péptido liberado por el endotelio con un potente efecto vasodilatador e inotrópico positivo. En la insuficiencia cardíaca se han detectado valores elevados en plasma de adrenomedulina y su aumento se ha asociado a una mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada⁵⁰. Al igual que sucede con los péptidos natriuréticos, se cree que es un marcador indirecto de gravedad, aunque todavía no se sabe muy bien qué papel desempeña en la activación neurohumoral de estos pacientes.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Además de la activación neurohormonal, en la insuficiencia cardíaca se ha constatado que se activan también mediadores de inflamación con importantes repercusiones tanto sistémicas como locales; el origen de esta reacción inflamatoria probablemente sea multifactorial⁵¹.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es un péptido de bajo peso molecular que se activa mediante factores de transcripción génica. La mayoría de sus ac-

ciones se realizan a través de receptores localizados en células diana, donde existen 2 tipos de receptores, el I y el II. En ocasiones, estos receptores pueden hallarse en forma soluble en circulación, como sucede en la insuficiencia cardíaca. La liberación de TNF- α se activa en respuesta a diversos mediadores, como algunos mitogénos, la angiotensina II y otras citocinas; también se activa en presencia de radicales libres y en situaciones de hipoxia. El TNF- α actúa activando la sintasa inducible del óxido nítrico (SION) y libera grandes cantidades de óxido nítrico, lo que tiene un efecto vasodilatador, inotrópico negativo⁵ y da lugar a la formación de radicales libres, que son citotóxicos.

Localmente, el TNF- α forma parte de la respuesta inflamatoria que se activa después de producirse una lesión miocárdica, formando parte de la reacción reparadora inicial. Sin embargo, también se ha detectado expresión de TNF- α en modelos experimentales de sobrecarga de presión ventricular izquierda⁵². De hecho, el TNF- α favorece el remodelado ventricular al activar señales que activan la proliferación celular, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y, finalmente, señales de apoptosis^{4,53}. En este sentido, se ha detectado expresión de ARNm del TNF- α en el tejido miocárdico de corazones extraídos en el momento del trasplante cardíaco; además, en numerosos estudios experimentales realizados con ratones transgénicos que sobreexpresan TNF- α se ha demostrado que estos ratones presentan dilatación y disfunción ventricular severa, asociándose a muerte precoz⁵⁶.

El TNF- α fue la primera citocina que se encontró elevada en el plasma de pacientes con insuficiencia cardíaca severa, asociándose los valores más elevados de TNF- α a un mayor grado de activación neurohumoral y a caquexia más marcada⁵⁴. En diversos estudios se ha demostrado que los valores elevados tanto de TNF- α como de sus receptores solubles se asocian a peor pronóstico. De hecho, sus valores en sangre periférica aumentan a medida que se agrava la insuficiencia cardíaca^{55,56} (fig. 2). Aunque inicialmente, sobre la base de estudios experimentales, se creyó que el TNF- α contribuía de forma directa al deterioro progresivo de la función ventricular, la neutralización de sus acciones con etanercept (receptor sintético del TNF- α) o infliximab (un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF- α) no ha demostrado reducir la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca como se esperaba.

El valor pronóstico del TNF- α y sus receptores se encuentra también modificado por el tratamiento médico, sobre todo los BB, que reducen de forma significativa las concentraciones tanto de TNF como de su receptor sTNF-R2⁵⁷.

INTERLEUCINA 6

Además del TNF- α , se ha observado que otras citocinas, como la interleucina 6 (IL-6), también se hallan ele-

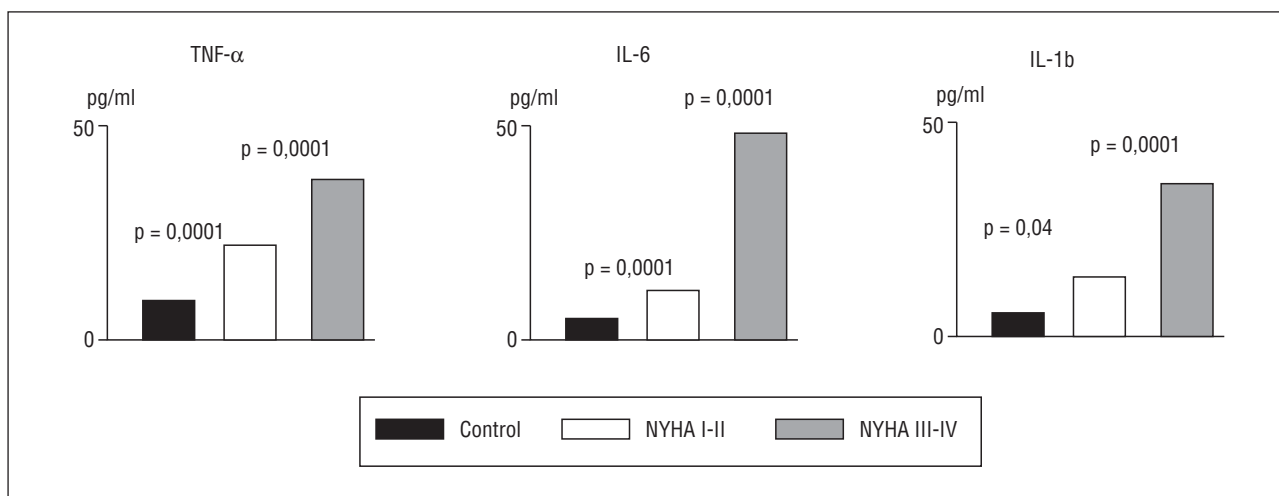


Fig. 2. Valores de citocinas en suero: TNF- α , IL-6 e IL-1b de un grupo control sin insuficiencia cardíaca y 2 grupos de pacientes con insuficiencia cardíaca, uno con pacientes en clase funcional I-II y otro en III-IV de la NYHA. Los valores de citocinas aumentan de forma significativa al empeorar la clase funcional⁵⁵. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucina; NYHA: New York Heart Association.

vadas en pacientes con insuficiencia cardíaca⁴. Como todas las citocinas, la IL-6 es un péptido de bajo peso molecular que se activa mediante factores de transcripción y actúa de forma autocrina o paracrina a través de receptores de las células diana. Se activa en respuesta a diversos estímulos, como la angiotensina II, otras citocinas, especialmente el TNF- α , y en presencia de hipoxia. Al igual que el TNF- α , actúa liberando grandes cantidades de óxido nítrico a través de la activación de la SION⁵⁸.

Sus valores aumentan de forma progresiva a medida que empeoran los síntomas de insuficiencia cardíaca. Así, paralelamente a lo que sucede con el TNF- α , se han detectado valores de IL-6 elevados en pacientes con disfunción ventricular izquierda y pocos síntomas, que aumentan a medida que empeora la clase funcional de la NYHA (fig. 2). En diversos estudios se ha observado que los valores elevados de IL-6 son un marcador de mal pronóstico^{56,57} y se correlacionan con el aumento de las presiones en las cavidades derechas y con la persistencia de la disfunción ventricular durante el seguimiento⁵⁹. Así, en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, clínicamente estables, los valores elevados de IL-6 se asociaron a una mayor mortalidad o síntomas de descompensación de la insuficiencia cardíaca durante el seguimiento (fig. 3). Al igual que ocurre con otros marcadores de pronóstico, el tratamiento médico, sobre todo con BB, modula las concentraciones en plasma de IL-6, reduciendo así su valor pronóstico⁵⁷.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Como parte de la respuesta inmunitaria e inflamatoria activada en la insuficiencia cardíaca, debemos mencionar las moléculas de adhesión, que hacen de intermediarias entre las células endoteliales, los linfocitos y las

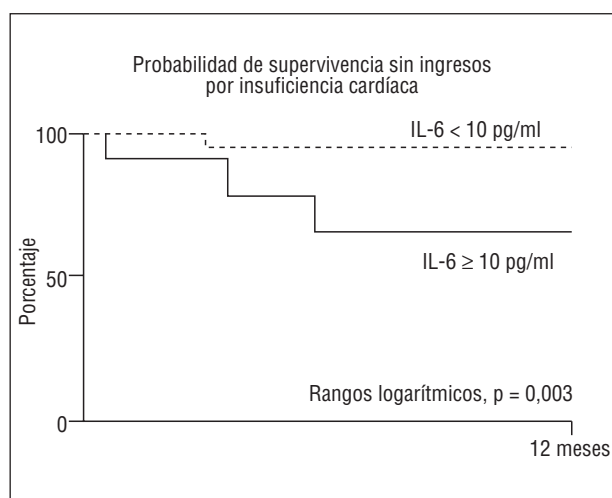


Fig. 3. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con insuficiencia cardíaca estratificados en 2 grupos según los valores en suero elevados de interleucina 6 (> 10 pg/ml o ≤ 10 pg/ml). Los pacientes con valores de interleucina 6 elevados tenían, de forma significativa, una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y/o mortalidad durante el seguimiento⁵⁵.

plaquetas circulantes, y median las acciones biológicas de las citocinas. Los valores elevados del factor soluble molecular-1 de adhesión intercelular (sICAM-1) se han asociado a mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca⁶⁰. En un estudio reciente, el aumento de otros factores solubles de adhesión, como el factor soluble molecular-1 de adhesión vascular (VCAM-1) y la P-selectina, además del ICAM-1, también ha mostrado su asociación con un peor pronóstico en la insuficiencia cardíaca. Aunque en este estudio los valores de las 3 moléculas de adhesión se correlacionaron inversamente con la FE, sólo los valores de P-selectina fueron identi-

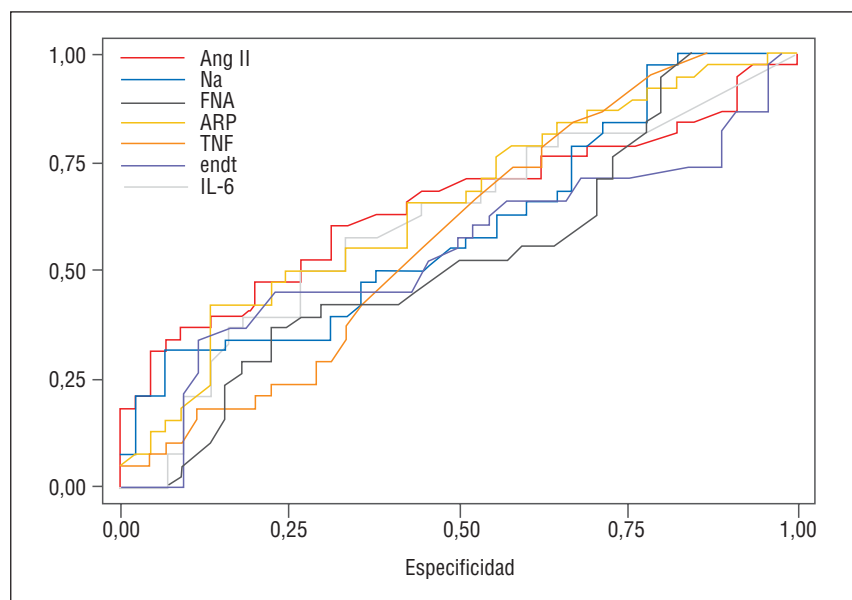


Fig. 4. Curvas ROC construidas mediante la sensibilidad y especificidad de diferentes neurohormonas para detectar a los pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA que fallecieron o precisaron trasplante cardíaco durante el seguimiento. Las curvas obtenidas son superponibles, lo que indica que la especificidad y la sensibilidad de los marcadores analizados son similares¹⁹.

Ang II: angiotensina II; Na: noradrenalina; FNA: factor natriurético auricular; ARP: actividad de la renina plasmática; TNF: factor de necrosis tumoral; endt: endotelina; IL-6: interleucina 6.

ficados como predictores independientes de nuevos eventos durante el seguimiento⁶¹. A pesar de estos resultados muy iniciales, la utilidad clínica de estos marcadores es aún incierta.

ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se halla aumentado en la insuficiencia cardíaca, debido en parte al importante aumento de los valores de óxido nítrico secundarios a la activación de la SION y en parte a la disminución de la actividad antioxidante. El aumento de óxido nítrico puede llegar a ser tóxico, ya que da lugar a la producción de radicales libres de O₂, que son citotóxicos, aumentan el estrés oxidativo y reducen el metabolismo aeróbico celular, lo que puede reducir la capacidad contráctil de los miocitos. Este aumento de estrés oxidativo contribuye a la disfunción ventricular, al mediar fenómenos de apoptosis y necrosis, además de contribuir a la disfunción endotelial^{62,63} que presentan los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El aumento de algunos marcadores de estrés oxidativo, como el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), la xantinoxidasa o el ácido úrico, se hallan elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca y su aumento se ha asociado a una mayor mortalidad^{64,65}. Además, se ha demostrado mejoría del remodelado ventricular con el tratamiento con fármacos con acción antioxidante⁶⁶. A pesar de estos resultados iniciales, la utilidad clínica de estos marcadores está aún por determinar y aún se encuentra en fase de investigación.

TROPONINAS

Las troponinas son proteínas que regulan la contrac-

ción cardíaca y no circulan en la sangre periférica en condiciones normales. No obstante, en presencia de daño miocárdico, sobre todo cuando se lesiona la membrana celular, pueden pasar a la sangre, lo que es un marcador muy sensible de necrosis miocárdica. Existen dos tipos de troponina, la T y la I. Ambas se usan habitualmente como marcadores de pronóstico en los síndromes coronarios agudos. Además de en la cardiopatía isquémica, también se han detectado valores plasmáticos elevados de ambas troponinas en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, y tanto el aumento de troponina T como de troponina I se ha asociado a un peor pronóstico. De hecho, en un estudio reciente, los valores de troponinas eran más elevados cuanto peor era la clase funcional de la NYHA, asociándose valores superiores a 0,04 ng/ml a mayor mortalidad. A pesar de que los valores de troponina T se reducían en respuesta al tratamiento médico y a la mejoría de los síntomas, sus valores elevados en el momento del ingreso del paciente fueron predictores independientes de muerte o reingreso al año^{67,68}. Por tanto, este nuevo marcador tiene potencial para establecer el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque todavía se dispone de poca información en este campo.

CONCLUSIÓN

La utilidad de los marcadores biológicos revisados en la práctica clínica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca es todavía muy limitada (fig. 4). De hecho, el marcador ideal debería ser, por un lado, de fácil determinación, altamente fiable, con poca variabilidad en respuesta al tratamiento médico y con una buena relación coste/beneficio. Por otro, debería reflejar los

cambios en la situación clínica del enfermo y tener un valor predictivo muy alto para predecir la evolución de la insuficiencia cardíaca. Por el momento, todavía no disponemos de este marcador ideal, por lo que la investigación en este campo debe proseguir, sobre todo con estudios epidemiológicos de validación.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-9.
- Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:571-8.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More «malignant» than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur Heart J* 2001;3:315-22.
- Katz AM. Heart failure. The hemodynamic defense reaction. Pathophysiology, molecular biology and clinical management. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; p. 109-52.
- Katz AM. Heart failure. Neurohumoral response II: the inflammatory response. Pathophysiology, molecular biology and clinical management. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; p. 153-71.
- Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997;80(11A):L15-25.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311:819-23.
- Roig E, Pérez-Villa F, Morales M, Jiménez W, 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;21:3-57.
- Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Card* 1978;41:233-43.
- 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.
- Bohm M, La Rosee K, Schwinger RH, Erdmann E. Evidence for reduction of norepinephrine uptake sites in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:146-53.
- Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl F):45-51.
- Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, et al. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *Circulation* 1996;94:690-7.
- Benedict CR, Francis GS, Shelton B, Johnstone DE, Kubo SH, Kirilin 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.
- Levine G, Francis G, Goldsmith R, Simon P, Cohn J. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982;49:1659-65.
- Francis G, Cohn J, Johnson G, Rector T, Goldman S, Simon A, for the V-HeFT Cooperative Studies Group. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and effects of therapy in V-HeFT. *Circulation* 1993;87(Suppl VI):40-8.
- Cohn J, Johnson G, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, et al, for the V-HeFT Cooperative Studies Group. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993;87(Suppl VI):5-16.
- Francis G, Benedict C, Johnstone DE, Kirilin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-9.
- Vidal B, Roig E, Pérez-Villa F, Orús J, Pérez J, Jiménez V, et al. Valor pronóstico de los niveles de citocinas y neurohormonas en la insuficiencia cardíaca severa. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:481-6.
- Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni A, Chiang Y, et al, for the Val-HeFT investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:2454-8.
- Zugck C, Haunstetter A, Kruger C, Kell R, Schellberg D, Kubler W, et al. Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1615-22.
- Rouleau JL, Packer M, Moyé L, Champlain J, Bichet D, Klein M, et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:583-91.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, Harel F, De Champain J, Bichet D, et al. Two-year time course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *Eur Heart J* 1998;19:1552-63.
- RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000;101:378-84.
- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- Jorde U, Ennezat P, Lisker J, Suryadevara V, Infeld J, Cukon S, et al. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:844-6.
- Jorde U, Vottorio T, Katz S, Colombo P, Latif F, LeJemtel T. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:1055-7.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-1.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
- Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-62.
- Clavell A, Stingo A, Marguiles K, Lerman A, Underwood D, Burnett JC. Physiological significance of endothelin. Its role in congestive heart failure. *Circulation* 1993;87(Suppl V):45-50.
- Pacher R, Stanek B, Hulsmann 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.
- Hulsmann M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big-endothelin

- plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1695-700.
35. Kinugawa T, Kato M, Ogino K, Osaki S, Igawa O, Hisatome I, Shigemasa C. Plasma endothelin-1 levels and clinical correlates in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Heart Failure* 2003;9:318-24.
 36. Levin ER, Gardner DG, Samson W. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
 37. Raine A, Erne P, Burgisser E, Muller F, Bolli P, Burkart F, et al. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;315:533-7.
 38. Gottlieb S, Kubin M, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1534-9.
 39. Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking O, Collins C, et al. Neurohumoral activation rapidly decreases after intra-venous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1623-9.
 40. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:7-15.
 41. Salomone O. Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca: mejorando el diagnóstico y el manejo del síndrome. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:4-6.
 42. Lemos J, McGuire D, Drazner M. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
 43. Morrison L, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Copton P, Masiel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
 44. Cheng V, Kazanegra R, García A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-91.
 45. Masiel A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrisey R, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-74.
 46. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, 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. *Eur Heart J* 1999;20:1799-807.
 47. Koglin J, Pehliviand S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, Scheit W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.
 48. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
 49. O'Brien R, Squire I, Demme B, Davies J, Leong L. Pre-discharge, but not admission levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003;5:499-506.
 50. Pousset F, Masson F, Chavirovskaia O, Isnard R, Carayon, Golmard JL, et al. Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1009-14.
 51. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:537-44.
 52. Baumgarten G, Knuefermann P, Kalra D, Gao F, Taffet GE, Michael L, et al. Load-dependent and -independent regulation of proinflammatory cytokine and cytokine receptor gene expression in the adult mammalian heart. *Circulation* 2002;105:2192-7.
 53. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387-9.
 54. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
 55. Orus 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.
 56. Rauchhaus M, Doehner W, Francis D, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
 57. Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:412-7.
 58. 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.
 59. Roig E, Orus J, Pare C, Azqueta M, Filella X, Pérez-Villa F, et al. Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:688-90.
 60. Yin W, Chen J, Jen H, Chiang M, Huang W, Feng A, et al. The prognostic value of circulating soluble cell adhesion molecules in patients with chronic congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003;5:507-16.
 61. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:803-8.
 62. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, Gaia G, Bachetti T, Cargnoni A, et al. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl B):2-11.
 63. Tatsumi T, Matoba S, Kawahara A, Keira N, Shiraishi J, Akashi K, et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1338-46.
 64. Tatsumi T, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:957-62.
 65. Anker S, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991-7.
 66. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao J. Short-term statin improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:839-43.
 67. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:608-10.
 68. Horwich T, Patel J, McLellan R, Fonarow G. 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.