

# Utilidad de la interleucina-6 y de la proteína C reactiva ultrasensible como marcadores pronósticos en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida

## *Usefulness of Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein as Prognostic Markers in Outpatients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*

DANIEL A. CHIRINO NAVARTA<sup>1</sup>, GRACIELA TREJO<sup>1</sup>, MARIELA S. LEONARDI<sup>1</sup>, MARÍA P. FOSSATI<sup>2</sup>, MIRTA GURFINKEL<sup>2</sup>, FRANCISCO TELLECHEA<sup>1</sup>, MARÍA L. RODRÍGUEZ VÁZQUEZ<sup>1</sup>, CLAUDIO DIZEO<sup>1\*</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar si la interleucina-6 (IL-6) y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) asociadas al péptido natriurético tipo B (BNP) son marcadores independientes de eventos en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-Fer).

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron en forma prospectiva pacientes mayores de 65 años con IC-Fer controlados en forma ambulatoria. Se realizó la medición basal del BNP, la IL-6 y la PCRus. Se excluyeron los pacientes con IC posinfarto de miocardio reciente (<6 meses), con internación reciente (<3 meses) por un cuadro que pudiera aumentar los marcadores inflamatorios. Se consideró el punto final combinado de mortalidad de cualquier causa e internación por insuficiencia cardíaca descompensada (ICD).

**Resultados:** Se incluyeron 130 pacientes de  $75 \pm 5$  años, con FE de  $33 \pm 11\%$ . Con un seguimiento de  $450 \pm 210$  días, el punto final combinado se observó en el 31,5% (n = 41). En el análisis multivariado, el BNP elevado (>442 pg/ml) y la IL-6 elevada (>7,2 pg/ml) fueron predictores independientes del punto primario (HR 2,60 (IC95%: 1,14-5,9), p = 0,02 y HR 2,49 (IC95%: 1,08-5,7), p = 0,03, respectivamente), no así la PCRus (>6,9 mg/l), con p = 0,2. La IL-6 presentó un área bajo la curva (ABC) de 0,70, el BNP, de 0,73 y la PCRus de 0,63, sin diferencias significativas entre ellas.

**Conclusiones:** El BNP y la IL-6 fueron marcadores independientes del punto final combinado, no así la PCRus. La capacidad de discriminación de la IL-6 y el BNP fue moderada.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca - Biomarcadores - Interleucina-6 - Proteína C reactiva - Pronóstico

### ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study was to assess whether interleukin-6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) associated with B-type natriuretic peptide (BNP) are independent markers of adverse events in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction (HFrEF).

**Methods:** Patients older than 65 years of age with HFrEF who were followed-up on an outpatient basis were prospectively included. Baseline BNP, IL-6 and hsCRP levels were assessed. Patients with HF after recent myocardial infarction (<6 months), and recent hospitalization (<3 months) due to a condition that could increase inflammatory markers were excluded from the analysis. The composite endpoint was all-cause mortality and hospitalization for decompensated heart failure (DHF).

**Results:** A total of 130 patients aged  $75 \pm 5$  years and with EF of  $33 \pm 11\%$  were included in the study. The composite endpoint was observed in 31.5% (n=41) of patients during a follow-up period of  $450 \pm 210$  days. In the multivariate analysis, elevated BNP (>442 pg/ml) and elevated IL-6 (>7.2 pg/ml) were independent predictors of the primary endpoint [HR 2.60 (95% CI 1.14-5.9), p=0.02 and HR 2.49 (95% CI 1.08-5.7), p=0.03, respectively], but not hsCRP >6.9 mg/l, p=0.2. IL-6 presented an area under the ROC curve (AUC) of 0.70, BNP 0.73 and hsPCR 0.63, without significant differences between them.

**Conclusions:** BNP and IL-6 were independent markers of the composite endpoint, but not CRP. The discrimination ability of IL-6 and BNP was moderate.

**Key words:** Heart Failure - Biomarkers - Interleukin-6 - C-Reactive Protein - Prognosis

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca crónica (ICCr) se ha incrementado en las últimas décadas y,

a pesar de los avances en el tratamiento, continúa presentando una elevada morbimortalidad. (1,2) Se sabe que la ICCr es un síndrome complejo que involucra no solo el sistema cardiovascular, sino también

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:194-200. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i3.17251>

Recibido: 13-02-2020 - Aceptado: 25-03-2020

Dirección para separatas: Daniel A. Chirino Navarta - La Rioja 951 - CP 1221 CABA - E-mail: daniel.chirino@hotmail.com

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Hospital César Milstein, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Servicio de Laboratorio, Hospital César Milstein, Buenos Aires, Argentina

otros sistemas como el renal, el neuroendocrino y el inmunitario. (3) Si bien la activación neurohormonal es el principal mecanismo fisiopatológico (3,4), se ha demostrado que en la ICCr se produce una importante activación inflamatoria, que también contribuye a la progresión de la enfermedad. (5)

Se ha documentado la elevación de numerosos marcadores inflamatorios en la IC y su asociación con la gravedad de este cuadro y su peor pronóstico. (6) La interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) son conocidos marcadores proinflamatorios, que han sido estudiados en la IC. La primera es una citocina con propiedades proinflamatorias y vasoconstrictoras (6) y se ha asociado a peor pronóstico, tanto en la IC aguda (7) como en la ICCr (8). La PCRus es uno de los marcadores inflamatorios más estudiados en numerosas enfermedades cardiovasculares y en la IC se asocia con un peor pronóstico (9).

Por otro lado, el péptido natriurético tipo B (BNP) y su fracción amino-terminal (NT-proBNP) son los biomarcadores más estudiados. En las diferentes guías de tratamiento se recomienda el uso de estos marcadores para la confirmación diagnóstica, la evaluación y el manejo de la IC. (10,11) Sin embargo, estos biomarcadores dan cuenta de la alteración de diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en la IC, por lo que se ha sugerido que la estrategia de combinar biomarcadores puede mejorar la estratificación pronóstica en la IC. (12)

El objetivo del presente estudio fue evaluar si la IL-6 y la PCRus asociadas al BNP son marcadores independientes de mortalidad global e internación por IC descompensada en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en forma prospectiva los pacientes que fueron derivados entre julio de 2016 y julio de 2017 al programa de insuficiencia cardíaca de una institución que atiende exclusivamente pacientes de la tercera edad. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) en clase funcional II-III de la New York Heart Association (NYHA), con FE menor o igual a 40% (medida por el método de Simpson biplano). Se excluyeron los pacientes con IC posinfarto de miocardio reciente (<6 meses), con internación reciente (<3 meses) por un cuadro que pudiera haber aumentado los marcadores inflamatorios (por ejemplo, procesos infecciosos, síndrome coronario agudo, sangrado o insuficiencia cardíaca) y aquellos con neoplasias activas.

Todos los pacientes fueron interrogados para recabar antecedentes y factores de riesgo cardiovascular y examinados físicamente en la primera visita al servicio, para consignar en la historia clínica la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), la frecuencia cardíaca (FC) y la presencia de signos de congestión. El ecocardiograma fue realizado con un equipo Acuson Sequoia c512 (Siemens), en el servicio de ecocardiografía de la institución. A todos se les realizó exámenes de laboratorio con medición de BNP, IL-6 y PCRus dentro de los 15 días de la primera consulta.

El seguimiento se realizó mediante controles clínicos periódicos en el programa de IC del hospital. La frecuencia de dichos controles fue establecida en cada paciente según el criterio del equipo médico tratante. Además, se realizó seguimiento telefónico en caso de no concurrir a los controles pautados.

Se consideró el punto primario de mortalidad por todas las causas e internación por insuficiencia cardíaca descompensada (ICD). A los pacientes que fueron internados se les solicitó la epicrisis del alta para asignar el evento como internación por ICD.

## Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional y los pacientes firmaron el consentimiento informado.

## Análisis de laboratorio

Los análisis fueron realizados en el laboratorio central de la institución, siguiendo el siguiente protocolo. En primer lugar, se realizó la extracción de sangre por venopunción y se separó la muestra en dos tubos, uno de EDTA y otro de suero de 10 ml cada uno. Posteriormente, los tubos fueron centrifugados durante 10 minutos a 3000 revoluciones por segundo. El BNP se procesó inmediatamente en un equipo ADVIA Centaur CP (Siemens). El tubo de suero fue fraccionado en dos alícuotas de 2 ml cada una y guardado en un freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su procesamiento. Tanto para determinar la IL-6 como la PCRus, las muestras fueron procesadas en tandas, cada 2 meses, por el instrumento IMMULITE 1000 (Siemens)

Todos los ensayos se procesaron con sus respectivos controles altos y bajos.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desvío estándar y las categóricas como porcentaje. Para las comparaciones entre los grupos con y sin eventos, se utilizó para las variables continuas el test t de Student, si la distribución fue normal, o test Wilcoxon cuando la distribución fue no normal. En cuanto a las variables categóricas, se utilizó el test de chi cuadrado y test exacto de Fisher si alguna de las variables presentaba frecuencia <5.

En primer lugar, se realizó el análisis univariado para el punto combinado mediante regresión Cox incluyendo la IL-6 y la PCRus; también para variables pronósticas conocidas como la edad, la FE, la función renal (creatininemia), la natremia, la PAS y el BNP. Estas variables fueron analizadas como variables continuas y, en el caso de la IL-6, la PCRus y el BNP, fueron además dicotomizadas utilizando los puntos de corte obtenidos a través del análisis de la curva ROC. Posteriormente se realizó un modelo multivariado mediante el método de proporcional hazard regression utilizando la IL-6, la PCRus y el BNP como variables continuas y luego dicotomizadas, agregando las variables que resultaron significativas en el análisis univariado. Además, se realizó el análisis de sobrevida mediante el método de Kaplan-Meier utilizando las variables BNP, IL-6 y PCRus dicotomizadas.

Para establecer el poder de discriminación de los diferentes marcadores, se construyeron curvas ROC y se calculó el área bajo la curva (ABC), y se compararon las diferentes ABC mediante el test de Hanley-Mc Neil. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . Para el análisis general, se utilizó el software Epi-info 7 y Statistix 8. Para la construcción y comparación de curvas ROC, se utilizó el programa Epidat 3.1-

## RESULTADOS

Sobre un total de 240 pacientes atendidos, 180 presentaban los criterios de inclusión y en 130 de ellos

se midieron ambos biomarcadores (IL-6 y PCRus). La edad fue de  $75 \pm 5$  años; el 43% fueron mujeres; el 30%, diabéticos; el 77%, hipertensos; la FE fue de  $33 \pm 11\%$ . El 45% presentó antecedentes de FA; el 27%, de infarto previo y el 20%, de insuficiencia renal crónica. La etiología más frecuente fue la isquémico-necrótica (45%), con un 9% de etiología chagásica. En la Tabla 1 se muestran las características basales de la población.

La mediana de seguimiento fue de 443 días (rango intercuartilo: 234-659) y el punto final combinado se encontró en el 31,5% (41 pacientes), con una mortalidad global del 10,7% (14 pacientes). El grupo con evento presentó mayores valores de BNP [799 (197-1576) versus 380 (170-789) pg/ml  $p < 0,001$ ], de IL-6 [10,2 (5,6-19,5) versus 4,9 (3,3-9,7) pg/ml  $p < 0,001$ ] y de PCRus [8,2 (3,9-15,8) versus 4,1 (2,0-8,0) mg/l,  $p = 0,01$ ]. Los puntos de corte encontrados fueron para

	Con evento (n = 41)	Sin evento (n = 89)	p
Edad-media $\pm$ DE (años)	75 $\pm$ 8	75 $\pm$ 7	0,58
Mujeres - n (%)	20 (48)	36 (41)	0,23
Antecedentes -n (%)			
HTA	30 (73)	71 (80)	0,40
DSP	14 (34)	26 (29)	0,21
DBT	8 (19)	27 (30)	0,15
TBQ	2 (5)	9 (10)	0,22
FA crónica	17 (41)	27 (30)	0,34
Etiología Isquémica	19 (46)	40 (45)	0,12
IRC	12 (29)	14 (16)	0,07
EPOC	5 (4)	7 (8)	0,42
FE (%) -media $\pm$ DE	32 $\pm$ 10	34 $\pm$ 11	0,25
PAS (mmHg) -media $\pm$ DE	110 $\pm$ 14	113 $\pm$ 15	0,27
Laboratorio general			
Hto (%) -media $\pm$ DE	39 $\pm$ 4	39 $\pm$ 5	0,8
Hb (mg/dl)	13,1 $\pm$ 0,17	13,0 $\pm$ 0,2	0,7
GB (rto/ $\mu$ l)	6797 $\pm$ 2100	7025 $\pm$ 1839	0,5
Urea (mg/dl)	66 $\pm$ 45	60 $\pm$ 26	0,36
Creatinina (mg/dl)	1,52 $\pm$ 1,0	1,25 $\pm$ 0,45	0,18
Na (mEq/l)	137 $\pm$ 3	138 $\pm$ 3	0,1
IL-6 (pg/ml)*	10,2 (5,6-19,5)	4,9 (3,3-9,7)	<0,001
PCRus (mg/l)*	8,2 (3,9-15,8)	4,1 (2,0-8,0)	0,01
BNP (pg/ml)*	799 (197-1576)	380 (170-789)	<0,001
Dicotomizados			
IL-6 >7,2 pg/ml	28 (68)	30 (34)	<0,001
PCRus >6,9 mg/l	24 (58)	29 (33)	0,005
BNP >442 pg/ml	32 (78)	37 (42)	<0,001
Tratamiento n (%)			
IECA	27 (66)	48 (54)	0,2
ARA-II	4 (9)	18 (20)	0,13
ARNI	3 (7)	12 (13)	0,30
BB	34 (83)	80 (91)	0,26
ARM	28 (68)	68 (77)	0,32
Furosemida	39 (95)	77 (87)	0,43
Ivabradina	5 (12)	13 (14)	0,37

**Tabla 1.** Características basales de la población

HTA: hipertensión arterial - DBT: Diabetes mellitus - DSP: dislipidemia - FA crónica: Fibrilación auricular crónica - IRC: Insuficiencia renal crónica - FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo - PAS: presión arterial sistólica - Hto: hematocrito - HB hemoglobina - GB: recuento de glóbulos blancos - Na : natremia - BNP: péptido natriurético tipo B - IL-6: Interleucina 6 - PCRus: proteína C reactiva ultrasensible. - IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina - ARAII: Inhibidores del receptor de la angiotensina II - BB: betabloqueantes - ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoide. ARNI: Inhibidor del receptor de angiotensina y neprelisina

\*Se informa mediana y rango intercuartilo.

el BNP >442 pg/ml (BNP elevado), para la IL-6 >7,2 pg/ml (IL-6 elevada) y para la PCRus >6,9 mg/l (PCR elevada). El 53,1% de los pacientes (n = 69) presentó BNP elevado; el 44,6% (n = 80), IL-6-elevada y el 40,8% (n = 87) PCRus elevada.

En el análisis univariado, las siguientes variables presentaron asociación significativa para el punto final combinado: la PAS [HR: 0,96 (IC95%: 0,94-0,99), p = 0,006], la IL-6 y el BNP, tanto como variables continuas [HR: 1,04; (IC95%: 1,02-1,05), p <0,001 y HR: 1,008 (IC95%: 1,005-1,01), p <0,001, respectivamente] como dicotomizadas: IL-6 elevada [HR: 4,82 (IC95%: 3,9-8,7), p <0,001] y BNP elevado [HR: 4,29 (IC95%: 3,5-8,3), p <0,001] y la PCRus elevada (HR: 2,02 (IC95%: 1,04-3,97), p = 0,03). Ver Tabla 2.

En el análisis multivariado, la IL-6 [HR: 1,04 (IC95%: 1,01-1,06), p = 0,003], la IL-6 elevada [HR: 2,49 (IC95%: 1,08-5,7), p = 0,03], el BNP [HR: 1,008 (IC95%: 1,005-1,01), p <0,0001] y el BNP elevado [HR: 2,60 (IC95%: 1,14-5,9), p = 0,02] fueron predictores independientes del punto final combinado (ver Tabla 3). La elevación de ambos marcadores (BNP elevado e IL-6-elevada) presentó un HR de 5,08 (IC95%: 1,82-8,91), p <0,001.

Respecto del poder de discriminación, la IL-6 presentó un ABC de 0,70 (IC95%: 0,62-0,77); el BNP, de 0,73 (IC95%: 0,64-0,80) y la PCRus, de 0,63 (IC95%: 0,58-0,71). Al comparar las curvas, no se encontraron

diferencias significativas (BNP versus IL-6, p = 0,54; BNP versus PCRus p = 0,15; IL-6 versus PCRus p = 0,20). Ver Figura 1. En la Figura 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier con las variables dicotomizadas.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo evaluamos la utilidad de la IL-6 y la PCRus como predictores de eventos en pacientes ambulatorios con IC-FEer. Encontramos que la IL-6 fue predictor independiente de muerte global e internación por ICD en pacientes estables con IC-FEer, mientras que la PCRus no lo fue. El riesgo de eventos en los pacientes con IL-6 >7,2 pg/ml superó en más de 2 veces al de aquellos pacientes con IL-6 menor que ese valor. Este resultado se da ajustando con los valores de BNP, PCRus y PAS. La IL-6 y el BNP presentaron una moderada capacidad de discriminación (ABC: 0,70 y 0,73, respectivamente), mientras que la capacidad de la PCRus fue regular (ABC: 0,63).

En la IC se produce una importante activación del sistema inmune, expresado principalmente por el aumento de numerosas citocinas proinflamatorias. Esta respuesta inmune se produce por diversos mecanismos. Por un lado, se ha documentado un aumento de la activación de los linfocitos T en pacientes con IC. (13) Además, se postula que los cardiomiocitos y las

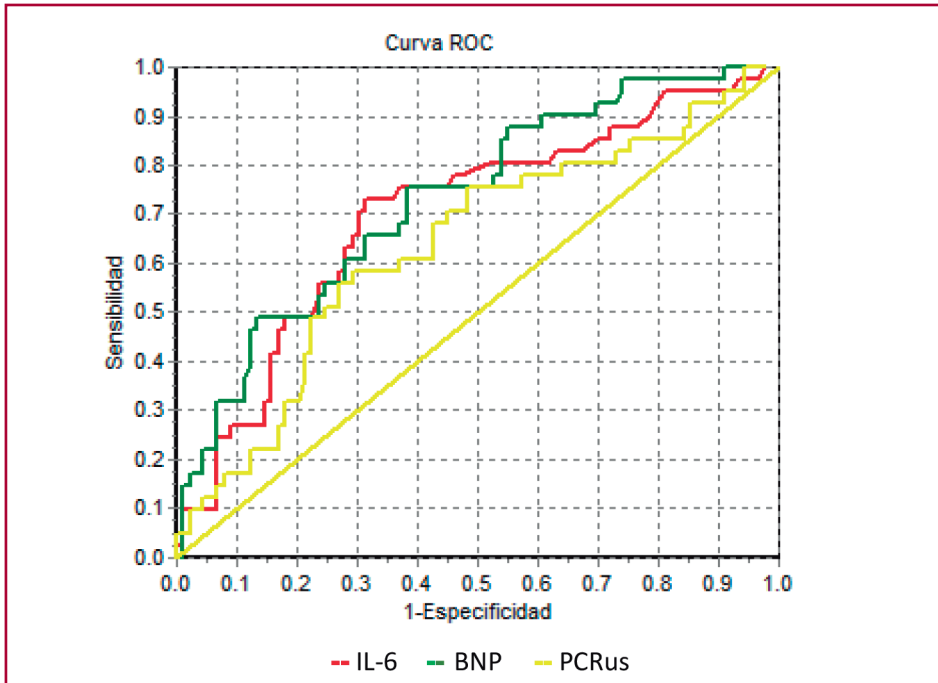
**Tabla 2.** Análisis univariado para el punto final combinado

Variable	HR	IC 95%	p
Edad	0,98	0,94-1,03	0,2
PAS	0,96	0,94-0,99	0,006
FE	0,98	0,93-1,08	0,23
Natremia	0,94	0,83-1,01	0,07
GB	1,00	0,92-1,05	0,21
IL-6	1,04	1,02-1,05	<0,001
IL-6 >7,2 pg/ml	4,82	3,9-8,7	<0,001
BNP	1,008	1,005-1,01	<0,001
BNP >442 pg/ml	4,29	3,5-8,3	<0,001
PCRus	1,01	0,99-1,03	0,7
PCRus >6,9 mg/l	2,02	1,04-4,41	0,03

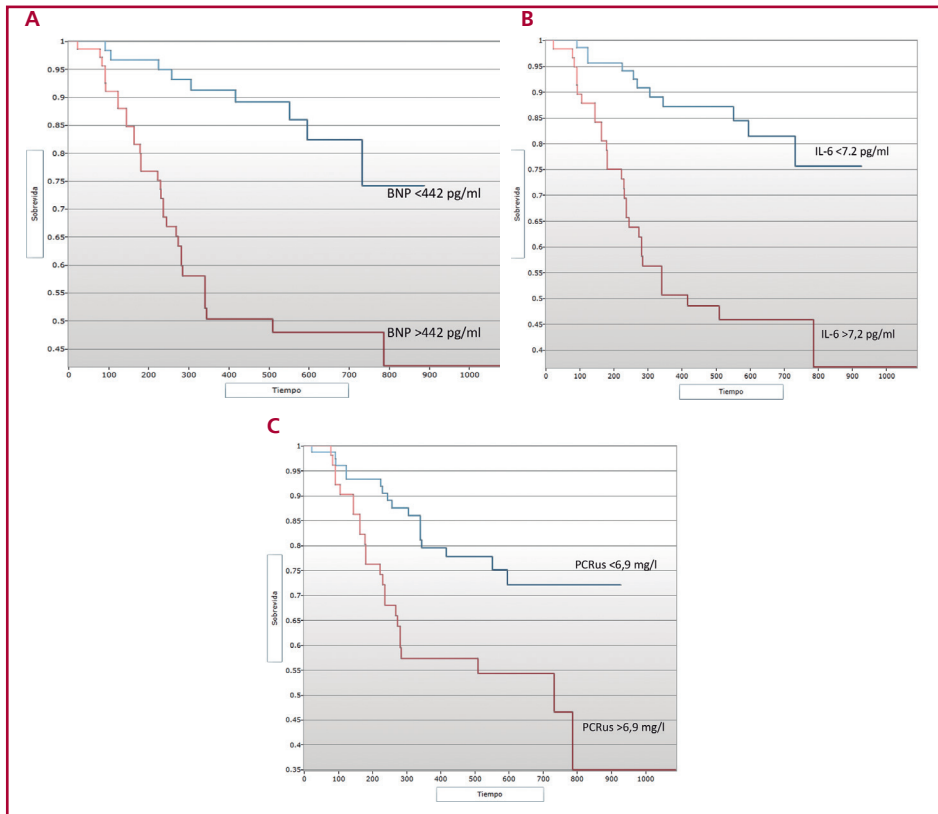
**Tabla 3.** Análisis multivariado (método: proportional hazard regression) utilizando la IL-6, BNP y PCRus como variables continuas o dicotomizadas.

Variable	HR	Continuas IC95%	p	HR	Dicotomizadas (*) IC95%	p
IL-6	1,04	1,01-1,06	0,003	2,49	1,08-5,7	0,03
PCRus	1,00	0,98-1,02	0,3	1,21	0,78-1,56	0,2
BNP	1,0008	1,0005-1,001	<0,001	2,60	1,14-5,9	0,02
PAS	0,98	0,95 -1,00	0,2	0,97	0,94-1,02	0,9

\*IL-6 >7,2 pg/ml (IL-6 elevada), PCRus >6,9 mg/l (PCRus elevada), BNP >442 pg/ml (BNP elevado)



**Fig. 1.** Curvas ROC del BNP, la IL-6 y la PCRus para el punto final combinado



**Fig. 2.** Curvas de Kaplan-Meier para el punto final combinado (BNP >442 pg/ml; IL-6 >7,2 pg/ml y PCRus > 6,9 mg/l). **A.** BNP - Punto final combinado. **B.** IL-6 - Punto final Combinado. **C.** PCRus - Punto final combinado

células endoteliales también contribuyen a la secreción de citocinas, en respuesta, principalmente, al aumento de catecolaminas, al daño miocárdico (5) y a la hipoperfusión periférica. (14) El aumento de los niveles de diversas citocinas, como el factor de necrosis tumoral

alfa (FNT  $\alpha$ ), la IL-6 y la PCRus, se han asociado con peor función ventricular (15,16) y eventos adversos. (14, 15, 17)

La IL-6 es secretada por células endoteliales, macrófagos, linfocitos y adipocitos, entre otras. Su acción es

mediada por un receptor soluble, para luego unirse a una glucoproteína de membrana celular. Por un lado, estimula la diferenciación de linfocitos B y T, la secreción hepática de reactantes de fase aguda (6) y está implicada en el remodelado y la disfunción ventricular. (5) También se ha observado que los niveles de IL-6 se correlacionan con factores procoagulantes, como el factor tisular y el de Von Willebrand tanto en la IC aguda (7) como en pacientes con IC estable (18). Por otro lado, se han descrito efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos, por lo que se cree que sería una molécula moduladora de la respuesta inmune. (6)

Ya en la década de los 90, Tsutamoto et al. (14) evaluaron los valores séricos de la IL-6, el péptido natriurético auricular y la epinefrina en 100 pacientes con IC con función ventricular moderada y grave. Encontraron que la IL-6 fue predictora independiente de mortalidad a 6 meses. Posteriormente, otros estudios encontraron resultados similares al evaluar la IL-6 junto con otros marcadores inflamatorios y péptidos natriuréticos, tanto en pacientes con IC avanzada (19) como en pacientes estables. (8) También se han publicado trabajos de pequeña escala donde la IL-6 no ha sido predictora independiente de mortalidad, ajustando por BNP (20) u otros marcadores inflamatorios. (17) Por último, recientemente se publicaron los resultados del BIOSTAT-CHF (21), un registro europeo multicéntrico de más de 2500 pacientes, de los cuales el 89% presentaba IC-FEr. Es el estudio más grande donde se ha evaluado el rol de la IL-6 como marcador pronóstico en la IC. Luego de ajustar por NT-proBNP, por marcadores inflamatorios como el receptor 1 del FNT, el receptor 1/2 de la IL-1 y el BIOSTAT-CHF *risk score*, la IL-6 resultó predictora independiente, tanto del punto combinado de mortalidad e internación de cualquier causa, como de mortalidad global con un seguimiento de 2 años. La IL-6 mejoró el ajuste del modelo de riesgo BIOSTAT-CHF, pero no incrementó la capacidad de discriminación.

El modelo de riesgo mencionado incluye el NT-proBNP, entre otras variables clínicas y de laboratorio (22). En nuestro trabajo, la elevación del BNP (>442 pg/ml) y la IL-6 (>7,2 pg/ml) se asoció con casi con el doble de riesgo del punto final combinado comparado con el que se registró con cada condición aisladamente.

La PCR es sintetizada por los hepatocitos en respuesta a diversas citocinas, entre las que se destaca la IL-6, considerada un importante marcador de inflamación. (5,23) Varios estudios han mostrado que la PCRus es un importante predictor de eventos cardiovasculares como infarto, *stroke*, enfermedad vascular periférica y mortalidad cardiovascular. (24,25) Un subanálisis del estudio Val-HeFT (26), que incluyó 4200 pacientes con IC-FEr, evidenció que la PCRus se comportó como marcador independiente de mortalidad global y del punto combinado de morbilidad cardiovascular e internación por ICD. Algunos estudios han encontrado que

la PCRus es un marcador pronóstico en pacientes con IC de origen isquémico-necrótico, no así en pacientes con IC de etiología no isquémica. (27,28)

En nuestro trabajo, la PCRus no fue predictora independiente del punto final combinado. En el análisis univariado, la PCRus como variable continua no fue predictora, mientras que al dicotomizarla por el valor de corte (PCRus >6,9 mg/l) sí se asoció con el punto final combinado. Sin embargo, en el análisis multivariado quedó anulada por la IL-6 y el BNP. En este sentido, cabe mencionar que si bien en un trabajo previo, Windram et al. (29) encontraron que niveles elevados de PCRus se asociaron con mortalidad, al comparar dicho parámetro con el NT-proBNP, este último resultó un predictor mucho más fuerte (ABC: 0,74 versus 0,67). Además, en nuestro trabajo, la proporción de IC de origen isquémico fue del 45%, mientras que en el estudio Val-HeFT superó el 60%.

Por lo visto, la PCRus parece ser más eficaz como predictor en pacientes con IC y enfermedad coronaria. La mayoría de nuestros pacientes presentaron IC de origen no isquémico, lo que podría explicar, en parte, el escaso valor predictivo de este marcador inflamatorio en nuestra población. Por otro lado, en los estudios mencionados, no se comparó la PCRus con la IL-6. Se conoce que la IL-6 estimula la producción de PCR en el hígado y que, a su vez, esta estimula la secreción de IL-6 a través de un mecanismo de *feedback* positivo. También se ha postulado que la IL-6 es un mediador de las acciones de la PCR. (6) Esta estrecha relación fisiopatológica entre ambos podría explicar que, a la hora de evaluar el rol pronóstico de eventos, uno de los marcadores (en nuestro caso, la IL-6) anule al otro en el análisis multivariado.

### Limitaciones

Nuestro trabajo presenta las siguientes limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio de un solo centro, que atiende exclusivamente pacientes ancianos (es un efector propio de PAMI), por lo que no es representativo de todo el espectro de pacientes con IC. Por otro lado, es un estudio de pequeñas dimensiones, principalmente por la dificultad de acceder a los biomarcadores inflamatorios. Esta debilidad, en parte, se compensó con la realización de un análisis multivariado en el que solo se incluyeron las variables que resultaron significativas en el análisis univariado, con lo que quedaron 4 variables (BNP, IL-6, PCRus y PAS) para 41 eventos.

### CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes ambulatorios con IC-FEr, el BNP y la IL-6 fueron marcadores independientes de mortalidad global e internación por ICD. La PCRus no fue predictora del punto final combinado. La capacidad de discriminación de la IL-6 y el BNP fue moderada.

### Conflictos de interés

Ninguno de los autores tiene conflictos de interés que declarar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic P, Manker S, Crespo-Leiro M, Harjola VP et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-85. <https://doi.org/10.1002/ehf.813>
2. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and Prevalence of Heart Failure in Elderly Persons, 1994-2003. *Arch Intern Med* 2008;168:418-24. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.80>
3. Dávila DF, Núñez TJ, Odreman R, de Dávila CAD. Mechanisms of neurohormonal activation in chronic congestive heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2005;101:343-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.08.023>
4. Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:278-90. <https://doi.org/10.1177/2040622316665350>
5. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70. <https://doi.org/10.1136/hrt.2002.007005>
6. Kanda T and Takahashi T. Interleukin-6 and Cardiovascular Diseases. *Jpn Heart J* 2004;45:183-93. <https://doi.org/10.1536/jhj.45.183>
7. Chin BS, Conway DS, Chung NA, Blann AD, Gibbs CR, Lip GY. Interleukin-6, tissue factor and von Willebrand factor in acute decompensated heart failure: relationship to treatment and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:515-21. <https://doi.org/10.1097/00001721-200309000-00001>
8. Jug, B, Salobir N, Vene M, Šebeátjen M, Šabovič M and Keber I. Interleukin-6 is a stronger prognostic predictor than high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic stable heart failure. *Heart Vessels* 2009;24:271-6. <https://doi.org/10.1007/s00380-008-1111-4>
9. Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, Friões F, Rocha-Gonçalves F, Ferreira AJ, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Heart Failure: A Systematic Review. *J Card Fail* 2009;15:256-66. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.030>
10. Marino FA, Barisani JL, Thierer J, Liniado G, Pereiro SM, Francesia A, et al. Consenso de insuficiencia cardíaca crónica. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Arg Cardiol* 2016;84(supl 3):1-50.
11. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
12. Jackson CE, Haig C, Welsh P, Dalzell JR, Tsorlalis IK, McConachie AC, et al. The incremental prognostic and clinical value of multiple novel biomarkers in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1491-8. <https://doi.org/10.1002/ehf.543>
13. Ueno A, Murasaki K, Hagiwara N, Kasanuki H. Increases in circulating T lymphocytes expressing HLA-DR and CD40 ligand in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Vessel* 2007;22:316-21. <https://doi.org/10.1007/s00380-007-0977-x>
14. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukui DT, 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 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00494-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00494-4)
15. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict CR, Oral H, Young JB, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1998;27:1201-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00589-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00589-7)
16. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB and M. DL, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.16.2055>
17. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.25.3060>
18. Chin AD, Blann AD, Gibbs CR, Chung NA, Conway DG, Lip GY. Prognostic value of interleukin-6, plasma viscosity, fibrinogen, von Willebrand factor, tissue factor and vascular endothelial growth factor levels in congestive heart failure. *Eur J Clin Invest* 2003;33:941-8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01252.x>
19. Gwechenberger M, Hülsmann M, Berger R, Graf S, Springer C, Stanek B, et al. Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:839-44. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2003.07.023>
20. Boffa GM, Zaninotto M, Sartor R, Mion M, Berton A, Pasqualetto C, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha as biochemical markers of heart failure: a head-to-head clinical comparison with B-type natriuretic peptide. *J Cardiovasc Med* 2009;10:758-64. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32832ce8e2>
21. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSAT-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:965-73. <https://doi.org/10.1002/ehf.1482>
22. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, van Veldhuisen DJ, Samani NJ, Ponikowski P, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:627-34. <https://doi.org/10.1002/ehf.785>
23. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115e26 [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70266-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70266-8)
24. Strandberg TE, Tilvis RS. *Arter Thromb Vasc Biol* 2000;20:1057e60. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.4.1057>
25. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998;1:91-3. <https://doi.org/10.1053/euhj.1997.0604>
26. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Signorini S, et al. C-reactive protein in heart failure: Prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428-34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508465>
27. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Schob A, Veerani A, Perez GO, et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;95: 88-90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.065>
28. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2245-50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi501>
29. Windram J, Loh P, Rigby A, Hanning I, Clark A, et al. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *Am Heart J* 2007;153:1048-55. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.044>