

Artículo original

Beneficios del tratamiento con estatinas según los valores plasmáticos del antígeno carbohidrato 125 tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda

Julio Núñez^{a,*}, Juan Sanchis^a, Eduardo Núñez^a, Gregg C. Fonarow^b, Vicent Bodí^a, Vicente Bertomeu-González^c, Gema Miñana^a, Patricia Palau^a, Lorenzo Fácila^d, Francisco J. Chorro^a, Vicente Bertomeu-Martínez^c y Angel Llàcer^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, España

^b UCLA Division of Cardiology, Ahmanson-UCLA Cardiomyopathy Center, Los Angeles, California, Estados Unidos

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Sant Joan d'Alacant, Alicante, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Provincial de Castellón, Castellón de la Plana, España

Historia del artículo:

Recibido el 15 de marzo de 2011

Aceptado el 29 de mayo de 2011

On-line el 28 de septiembre de 2011

Palabras clave:

Estatinas

Antígeno carbohidrato 125

Mortalidad

Insuficiencia cardiaca

RESUMEN

Introducción y objetivos: La utilidad de las estatinas en pacientes con insuficiencia cardiaca es motivo de controversia. Bajo la hipótesis de que el tratamiento con estatinas sería útil en los pacientes con insuficiencia cardiaca y mayor actividad inmunoinflamatoria, pretendimos conocer si la elevación del antígeno carbohidrato 125, un biomarcador asociado a la congestión sistémica y actividad inflamatoria, identificaría a los que se beneficiarían, en cuanto a mortalidad, del tratamiento con estatinas tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda.

Métodos: Analizamos a 1.222 pacientes consecutivos ingresados por insuficiencia cardiaca aguda. El antígeno carbohidrato 125 se determinó durante el ingreso hospitalario y se dicotomizó según los valores de referencia (> 35 U/ml).

Resultados: Se observaron valores elevados del antígeno carbohidrato 125 en 793 pacientes (64,9%) y a 455 (37,2%) se les prescribió estatinas. Entre los pacientes con antígeno carbohidrato 125 > 35 U/ml, la mortalidad de los tratados con estatinas fue inferior (1,89 frente a 2,80/10 pacientes-año de seguimiento; $p < 0,001$). Por el contrario, la mortalidad de aquellos con valores de antígeno carbohidrato 125 \leq 35 U/ml fue similar (1,76 frente a 1,63/10 pacientes-años de seguimiento; $p = 0,862$). Tras un minucioso ajuste multivariable, este efecto diferencial atribuible al tratamiento con estatinas persistió (para la interacción, $p = 0,024$). Así, el tratamiento con estatinas se asoció con una reducción significativa del riesgo de muerte de los sujetos con antígeno carbohidrato 125 > 35 U/ml (hazard ratio = 0,65; intervalo de confianza del 95%, 0,51-0,82; $p < 0,001$); sin embargo, no fue así en aquellos con valores de antígeno carbohidrato 125 \leq 35 U/ml (hazard ratio = 1,02; intervalo de confianza del 95%, 0,74-1,41; $p = 0,907$).

Conclusiones: La elevación plasmática del antígeno carbohidrato 125 identificó un subgrupo de población que podría beneficiarse del tratamiento con estatinas en términos de mortalidad a largo plazo. © 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Benefits of Statin Therapy Based on Plasma Carbohydrate Antigen 125 Values Following an Admission for Acute Heart Failure

ABSTRACT

Introduction and objectives: The prognostic benefit of statins in patients with heart failure is a topic of controversy. Under the hypothesis that statins may provide greater benefit in a subgroup of patients with heightened inflammatory activity, we sought to explore whether statins are associated with a decreased risk of long-term mortality in patients with acute heart failure based on elevated levels of carbohydrate antigen 125, a biomarker related to systemic congestion and proinflammatory status.

Methods: We analysed 1222 consecutive patients admitted with acute heart failure in a single teaching center during a median follow-up of 20 months. carbohydrate antigen 125 was measured during index hospitalization and dichotomized according to the established reference cut-off (>35 U/mL).

Results: Increased levels of carbohydrate antigen 125 (>35 U/mL) were observed in 793 (64.9%) and prescription of statins registered in 455 (37.2%) patients. In patients with carbohydrate antigen 125 >35 U/mL, mortality was lower in statin-treated patients (1.89 vs 2.80 per 10 patient-years of follow-up, $P < .001$). Conversely, in those with carbohydrate antigen 125 in normal range, mortality did not differ (1.76 vs 1.63 per 10 patient-years of follow-up, $P = .862$). After covariate adjustment, this differential effect persisted (P for interaction = .024) and statin use was associated with a significant mortality reduction in patients with elevated values of carbohydrate antigen 125 (hazard ratio=0.65, 95%

Keywords:

Statin treatment

Carbohydrate antigen 125

Mortality

Heart failure

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com (J. Núñez).

confidence interval: 0.51–0.82; $P < .001$), but not in those with values equal to or below 35 U/mL (hazard ratio=1.02, 95% confidence interval: 0.74–1.41; $P = .907$).

Conclusions: Elevation of carbohydrate antigen 125 (>35 U/mL) identified a subset of patients with acute heart failure who could benefit from statin treatment in regard to total mortality.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

CA125: antígeno carbohidrato 125

IC: insuficiencia cardiaca

ICA: insuficiencia cardiaca aguda

INTRODUCCIÓN

La inflamación es un proceso patogénico clave que se asocia a la progresión de la insuficiencia cardiaca (IC)¹. Las propiedades antiinflamatorias pleotrópicas de las estatinas parecen ser una característica atractiva de estos fármacos para abordar el componente inflamatorio en los pacientes con IC avanzada². A diferencia de los estudios observacionales a gran escala, que han mostrado una reducción de los eventos clínicos en los pacientes con IC tratados con estatinas^{3–5}, dos ensayos controlados y aleatorizados recientes de las estatinas en la IC no han evidenciado efecto beneficioso alguno en cuanto a la supervivencia^{6,7}. No obstante, un análisis *post-hoc* del ensayo CORONA mostró una disminución de la mortalidad con rosuvastatina en los pacientes que presentaban una actividad inflamatoria elevada medida con la proteína C reactiva (PCR) en suero (> 2 mg/dl)⁸.

La evidencia acumulada hasta el momento apunta a que el antígeno carbohidrato 125 (CA125) es un marcador fiable de la congestión y la inflamación en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA)^{9–12} y que se asocia de manera independiente a la mortalidad por todas las causas y a la mortalidad cardiovascular^{11,12}. El hecho de que se haya observado que la concentración sérica de CA125 es muy fiable a lo largo del tiempo^{12,13} ha llevado a proponer este biomarcador como candidato ideal para medir el grado de inflamación en la ICA. Así pues, y partiendo del supuesto de que los pacientes con ICA y valores de CA125 elevados (> 35 U/ml) constituyen un subgrupo de pacientes con una actividad inflamatoria elevada, pretendimos determinar si el tratamiento con estatinas tras un episodio de ICA tiene un efecto pronóstico diferencial en cuanto a la mortalidad total y la mortalidad cardiovascular según las categorías establecidas mediante la concentración de CA125.

MÉTODOS

Grupo de estudio y protocolo

Estudiamos prospectivamente una cohorte de 1.222 pacientes ingresados consecutivamente en el servicio de cardiología de un centro de nivel terciario, entre el 1 de enero de 2004 y el 1 de noviembre de 2009, con un diagnóstico de ICA según la definición actual de las guías^{14–16}. Según el diseño del estudio, se excluyó de este análisis a los pacientes que fallecieron antes de que se determinara el CA125 ($n = 21$). Se excluyó también a los pacientes con un diagnóstico principal de síndrome coronario agudo ($n = 20$), cáncer ($n = 18$), neumonía ($n = 16$), sepsis ($n = 8$), hepatopatía grave ($n = 1$) o enfermedad renal terminal en tratamiento de diálisis ($n = 3$).

Se obtuvo sistemáticamente información sobre características demográficas, antecedentes patológicos, constantes vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones, datos de laboratorio y uso de medicación, al ingreso y durante todo el curso hospitalario, con el empleo de cuestionarios de registro preestablecidos. Todos los pacientes recibieron tratamiento intravenoso, al menos durante las 48 h siguientes al ingreso. Se determinó la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mediante ecocardiografía (Agilent Sonos 5500-Phillips) durante la hospitalización de referencia. El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona, anticoagulantes, diuréticos y otras estrategias terapéuticas se individualizó siguiendo lo indicado en las guías establecidas en vigor en el momento del reclutamiento para el estudio^{14–16}. La decisión de utilizar un tratamiento con estatinas la tomó el cardiólogo encargado del paciente y no se vio influida ni fue orientada por los valores de CA125.

Se efectuó un seguimiento de los pacientes hasta su muerte, y se les censuró para el análisis en caso de pérdida del seguimiento o de que se les hubiera practicado una sustitución valvular o un trasplante cardiaco. Se tomó como variable de valoración principal la mortalidad por todas las causas, y la mortalidad cardiovascular fue una variable de valoración secundaria. La información relativa a la causa de la muerte se extrajo de la historia clínica del paciente y la adjudicación la realizó un investigador que no conocía el tratamiento recibido por los pacientes ni los valores de CA125. Una vez identificada, la causa de la muerte se clasificó según las categorías establecidas por la *American Heart Association*¹⁷. Las muertes se consideraron de origen no cardiovascular si se identificaba una causa no cardiovascular específica como desencadenante principal del evento. En los demás casos, se consideró una etiología cardiovascular, que incluyó la muerte súbita, la muerte por IC progresiva, otras causas cardiovasculares y la muerte por causa desconocida. La muerte súbita se definió como un evento aparecido de manera inesperada en un paciente por lo demás estable, y la muerte por IC progresiva se definió como la que se producía en el contexto de un deterioro clínico progresivo de los síntomas de IC. Para los fines de este estudio, se supuso que las muertes que se producían fuera del hospital eran de origen cardiovascular si la información acerca de las circunstancias en las que se había producido la muerte provenía de los familiares o de la revisión de las historias clínicas extrahospitalarias. El estudio se atiene a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, fue aprobado por un comité de revisión interno y contó con el consentimiento informado de los pacientes.

Determinaciones del antígeno carbohidrato 125

Se determinó el CA125 durante la hospitalización del paciente (72 ± 12 h tras el ingreso) utilizando un *kit* comercial de inmunoanálisis (Elecsys CA125 II, assay—Roche Diagnostics).

Tratamiento con estatinas

Se consideró que los pacientes tomaban estatinas si se les prescribían en el momento del alta hospitalaria o, en los casos de

Tabla 1
Características basales de la población estratificada según el tratamiento con estatinas

	Todos (n = 1.222)	Estatinas (n = 455)	Sin estatinas (n = 767)	p
<i>Características demográficas y antecedentes patológicos</i>				
Edad (años)	73 ± 11	73 ± 10	73 ± 12	0,559
Mujeres, n (%)	620 (50,7)	211 (46,4)	409 (53,3)	0,019
Ingreso previo por ICA, n (%)	458 (37,5)	170 (37,4)	288 (37,5)	0,948
Hipertensión, n (%)	946 (77,4)	393 (86,4)	553 (72,1)	< 0,001
Dislipemia, n (%)	523 (42,8)	342 (75,2)	181 (23,6)	< 0,001
Fumadores actuales, n (%)	128 (10,5)	53 (11,6)	75 (9,8)	0,302
Ex fumadores, n (%)	232 (19)	109 (24)	123 (16)	0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	466 (38,1)	261 (57,4)	205 (26,7)	< 0,001
Valvulopatía cardíaca, n (%)	350 (28,6)	97 (21,3)	253 (33)	< 0,001
ICAD, n (%)	836 (68,4)	293 (64,4)	543 (70,8)	0,02
Edema pulmonar agudo, n (%)	265 (21,7)	119 (26,1)	146 (19)	0,004
ICA hipertensiva, n (%)	99 (8,1)	41 (9)	58 (7,6)	0,369
Clase III/IV de la NYHA, n (%) ^a	224 (18,3)	79 (17,4)	145 (18,9)	0,501
IC previa, n (%)	434 (35,5)	165 (36,3)	269 (35,1)	0,674
EPOC, n (%)	265 (21,7)	108 (23,7)	157 (20,5)	0,18
EAP, n (%)	87 (7,1)	43 (9,4)	44 (5,7)	0,015
Ictus, n (%)	126 (10,3)	58 (12,7)	68 (8,9)	0,031
Insuficiencia renal, n (%)	205 (16,8)	93 (20,4)	112 (14,6)	0,008
Derrame pleural radiológico, n (%)	539 (44,1)	185 (40,7)	354 (46,1)	0,061
Edema periférico, n (%)	680 (55,6)	238 (52,3)	442 (57,6)	0,07
Uso previo de diuréticos, n (%)	756 (61,9)	288 (63,3)	468 (61)	0,428
Uso previo de bloqueadores beta, n (%)	292 (23,9)	144 (31,6)	148 (19,3)	< 0,001
Uso previo de IECA/ARA-II, n (%)	554 (45,3)	250 (54,9)	304 (39,6)	< 0,001
Uso previo de estatinas, n (%)	330 (27)	260 (57,1)	70 (9,1)	< 0,001
<i>Constantes vitales</i>				
Frecuencia cardíaca (lpm)	101 ± 29	99 ± 28	102 ± 30	0,018
PAS (mmHg)	150 ± 36	152 ± 36	149 ± 36	0,152
PAD (mmHg)	83 ± 20	83 ± 21	82 ± 20	0,291
<i>Electrocardiograma</i>				
Fibrilación auricular, n (%)	539 (44,1)	153 (33,6)	386 (50,3)	< 0,001
QRS > 120 ms, n (%)	358 (29,4)	139 (30,5)	219 (28,7)	0,494
<i>Parámetros de laboratorio</i>				
Hemoglobina (g/dl)	12,7 ± 1,9	12,8 ± 1,9	12,6 ± 1,9	0,09
Creatinina sérica (mg/dl)	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,6	0,146
Urea sérica (mg/dl)	63 ± 35	63 ± 29	63 ± 38	0,975
Ácido úrico (mg/dl)	7,9 ± 2,4	7,7 ± 2,2	8 ± 2,5	0,081
Sodio (mEq/l)	139 ± 5	139 ± 4	139 ± 5	0,459
Troponina I (ng/ml)	0 [0-0,23]	0,2 [0-0,33]	0 [0-0,17]	< 0,001
Troponina I > 0,2 ng/ml, n (%)	336 (27,5)	150 (33)	186 (24,2)	0,001
BNP (pg/ml)	145 [85-292]	136 [72-284]	151 [89-302]	0,014
Linfocitos (%)	17,9 ± 9,9	18,9 ± 9,9	17,3 ± 9,9	0,008
CA125 (U/ml)	57 [25-129]	53 [24-113]	59 [26-141]	0,021
Colesterol total (mg/dl)	170 ± 44	177 ± 47	166 ± 41	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	120 ± 57	135 ± 65	110 ± 49	< 0,001
cLDL (mg/dl)	104 ± 35	107 ± 40	102 ± 32	0,019
cHDL (mg/dl)	42 ± 12	44 ± 12	42 ± 13	0,016
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI (%)	51 ± 15	49 ± 15	52 ± 15	< 0,001
FEVI ≤ 50%, n (%)	560 (45,8)	243 (53,4)	317 (41,3)	< 0,001
DAI (mm)	44 ± 8	43 ± 7	44 ± 8	0,001
DDVI (mm)	56 ± 9	57 ± 9	55 ± 9	< 0,001
<i>Tratamiento médico</i>				
Bloqueadores beta, n (%)	635 (52)	258 (56,7)	377 (49,1)	0,011
Diuréticos, n (%)	1.198 (98)	444 (97,6)	754 (98,3)	0,379
Espironolactona, n (%)	232 (19)	97 (21,3)	135 (17,6)	0,109

Tabla 1 (continuación)

	Todos (n = 1.222)	Estatinas (n = 455)	Sin estatinas (n = 767)	p
IECA, n (%)	505 (41,3)	170 (37,4)	335 (43,7)	0,03
ARA-II, n (%)	361 (29,5)	159 (34,9)	202 (26,3)	0,001
Anticoagulantes orales, n (%)	493 (40,3)	150 (33)	343 (44,7)	< 0,001
Nitratos, n (%)	246 (20,1)	134 (29,4)	112 (14,6)	< 0,001
Digoxina, n (%)	313 (25,6)	94 (20,7)	219 (28,5)	0,002

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; CA125: antígeno carbohidrato 125; cHDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad; DAI: diámetro auricular izquierdo; DDVI: diámetro diastólico ventricular izquierdo; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardiaca; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; ICAD: insuficiencia cardiaca aguda descompensada; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Los valores expresan media \pm DE, n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Última clase funcional de la NYHA determinada en unas condiciones clínicamente estables.

muerte temprana, solamente cuando el tratamiento se había iniciado al menos 24 h antes de la muerte. No se utilizaron directrices específicas para iniciar el tratamiento con estatinas ni para elegir la clase concreta o la posología. Basándose en la eficacia de reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)¹⁸ y la PCR¹⁹, la equivalencia terapéutica entre las diversas estatinas se caracterizó como de dosis baja o media-alta. La dosis baja incluía el empleo de atorvastatina \leq 10 mg, simvastatina \leq 20 mg, pravastatina \leq 40 mg, lovastatina \leq 40 mg o fluvastatina \leq 80 mg; y la dosis media-alta incluía el uso de atorvastatina \geq 20 mg o simvastatina \geq 40 mg.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron en forma de media \pm 1 desviación estándar o en forma de mediana [intervalo intercuartílico] cuando ello era apropiado. Las variables discretas se presentaron en forma de porcentajes. Las tasas de mortalidad con los diversos tratamientos de estatinas y en las dos categorías de valores de CA125 (\leq 35 o $>$ 35 U/ml) se describieron con el método de Kaplan-Meier y se evaluaron sus diferencias con la prueba de Peto-Peto Prentice. La asociación independiente entre el tratamiento con estatinas y la mortalidad a largo plazo se evaluó con un análisis de regresión de Cox. Para el análisis secundario, se estableció de forma independiente un modelo de la muerte cardiovascular con un modelo de Cox adaptado para eventos de riesgo en competencia²⁰. Las covariables candidatas para el modelo multivariable inicial se eligieron en función del conocimiento médico previo (véanse las variables en la tabla 1), y con independencia de su valor de p. Se estableció un modelo reducido y restringido, aunque con un alto valor predictivo, mediante un procedimiento de eliminación retrógrada utilizando el algoritmo «polinomial fraccional multivariable». El supuesto de proporcionalidad para la función del riesgo a lo largo del tiempo se verificó mediante los residuos de Schoenfeld. La capacidad discriminatoria de los modelos se evaluó con el estadístico C de Harrell y su calibrado se basó en la prueba de Gronnesby y Borgan. Las covariables que se incluyeron en los modelos finales se especifican en las respectivas figuras y tablas. Con objeto de dar un significado clínico a los resultados de la regresión de Cox, se calcularon las medidas absolutas de la asociación entre las estatinas y la mortalidad. Se estimaron las diferencias de riesgo absoluto ajustadas para la clasificación binaria según el CA125 y en momentos de valoración específicos durante el seguimiento (3 y 6 meses, 1, 3 y 5 años)²¹. Se obtuvo el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) tomando el recíproco de la diferencia de riesgo.

Un valor de p bilateral $<$ 0,05 se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa STATA 11.1 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, Texas: StataCorp LP, Estados Unidos).

RESULTADOS

La media de edad de nuestra muestra fue de 73 ± 11 años; el 50,8% eran mujeres, el 54% tenía una FEVI $>$ 50%, el 64,9% presentaba valores altos de CA125 ($>$ 35 U/ml) y el 37,2% recibía tratamiento con estatinas. En los pacientes tratados con estatinas, las prescripciones más frecuentes eran, por este orden, las de atorvastatina (61,5%), pravastatina (20,7%) y simvastatina (15,4%). En los pacientes tratados con estatinas, la mediana [intervalo intercuartílico] de dosis de atorvastatina, pravastatina y simvastatina era de 20 [20-40], 40 [20-40] y 20 [10-20] mg respectivamente. Según la clasificación de dosis de estatina utilizada, 210 (46,2%) y 245 (53,8%) pacientes recibían tratamiento con dosis bajas y con dosis medias-altas, respectivamente. Las características clínicas de la población en estudio se muestran en la tabla 1.

Predictores clínicos de la elevación del antígeno carbohidrato 125

Los pacientes con valores de CA125 $>$ 35 U/ml eran los que tenían un perfil de riesgo basal más desfavorable, según lo indicado por el elevado porcentaje de ingresos con insuficiencia cardiaca aguda descompensada, una clase III/IV de la NYHA en la fase estable de la enfermedad, derrame pleural, edema periférico, fibrilación auricular y disfunción sistólica ventricular izquierda. De igual modo, en este grupo de pacientes se observaron valores medios más altos de ácido úrico, péptido natriurético cerebral (BNP) y dimensiones de la aurícula y el ventrículo izquierdos, y valores medios más bajos de presión arterial sistólica y diastólica, hemoglobina sérica, porcentaje de linfocitos, colesterol (total, LDL y lipoproteínas de alta densidad [HDL]) y triglicéridos (anexo 1, material adicional). Las variables más importantes que mostraban una asociación independiente con el CA125 $>$ 35 U/ml eran las siguientes: a) presencia de un derrame pleural radiológico; b) valores séricos de BNP, y c) edema periférico, que explicaban el 50,9, el 13,9 y el 8% de la R² total, respectivamente.

Predictores clínicos de la prescripción de estatinas

En la tabla 1 se enumeran las variables asociadas significativamente a la prescripción de estatinas. Los predictores independientes más importantes (por orden de importancia) fueron los siguientes: a) tratamiento previo con estatinas (el 60% de la R² total); b) antecedentes de dislipemia (el 12,8% de la R² total), y c) antecedentes de infarto de miocardio (el 7,5% de la R² total). En esta población, las concentraciones séricas de lípidos tenían una contribución marginal a la probabilidad de prescripción de estatinas (el 5,7, el 5,2 y el 2,6% de la R² total para concentraciones de HDL, LDL y triglicéridos, respectivamente). Es de destacar que el CA125, evaluado en forma de variable continua o binaria (CA125 $>$ 35 U/ml),

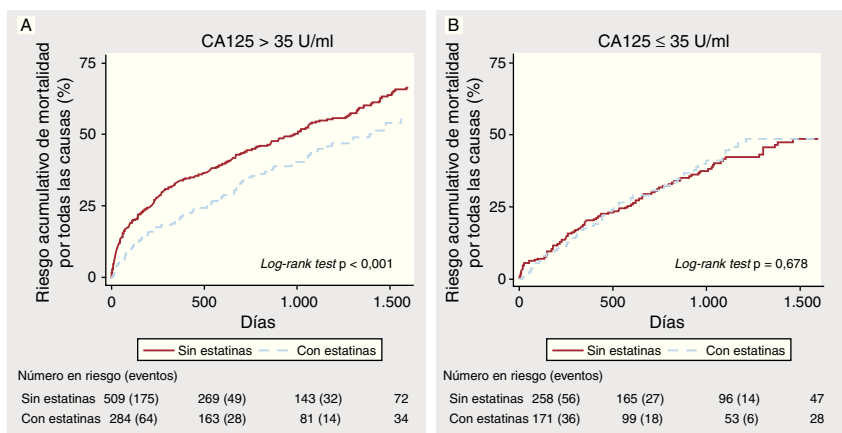


Figura 1. Riesgo acumulativo de mortalidad según el tratamiento con estatinas. A: en pacientes con antígeno carbohidrato 125 > 35 U/ml. B: en pacientes con antígeno carbohidrato 125 ≤ 35 U/ml. CA125: antígeno carbohidrato 125.

no se asociaba de manera independiente a la prescripción de estatinas (*odds ratio* [OR] = 0,99; IC95%, 0,99-1; $p = 0,524$, y OR = 1,29; IC95%: 0,90-1,87; $p = 0,168$, respectivamente).

Tratamiento con estatinas y mortalidad por todas las causas según cifras de antígeno carbohidrato 125

Tras una mediana de seguimiento de 20 [8-38] meses, se identificaron 542 (44,4%) muertes. De ellas, 418 se atribuyeron a causas cardiovasculares (77,1%) y 194 (35,8%) se debieron a la progresión de la IC. En un análisis univariable, se observó un efecto pronóstico diferencial entre el tratamiento con estatinas y las categorías de CA125 (para la interacción, $p = 0,019$). Entre los pacientes con CA125 > 35 U/ml, la mortalidad de los sujetos tratados con estatinas fue inferior (1,89 frente a 2,80/10 años-paciente de seguimiento, respectivamente, $p < 0,001$), con unas diferencias que se observaban desde los primeros meses de seguimiento y alcanzaban un máximo entre el primer año y el segundo (fig. 1A). Por el contrario, en los pacientes con CA125 ≤ 35 U/ml, las tasas de mortalidad no presentaron diferencias según el tratamiento con estatinas (1,76 frente a 1,63/10 años-paciente de seguimiento; $p = 0,862$) (fig. 1B). Tras un cuidadoso ajuste multivariable, esta interacción persistía (interacción, $p = 0,024$): el tratamiento con estatinas se asociaba a una significativa reducción del riesgo ajustada en los pacientes con valores elevados de CA125 (HR = 0,65; IC95%, 0,51-0,82; $p < 0,001$), pero no en los pacientes con valores ≤ 35 U/ml (HR = 1,02; IC95%, 0,74-1,41; $p = 0,907$). Esta interacción se daba también cuando se evaluaba el CA125 en forma de variable continua o de variable dicotomizada según el valor de la mediana (anexo 2, material adicional). Además, se realizaron varios análisis de sensibilidad con el objetivo de respaldar los resultados obtenidos. Todos ellos confirmaron el efecto beneficioso en cuanto al pronóstico que tenían las estatinas en los pacientes con CA125 > 35 U/ml: a) al forzar la inclusión en el modelo de las variables más importantes asociadas a la prescripción de estatinas (tratamiento previo con estatinas, antecedentes de dislipemia, infarto de miocardio previo y valores brutos de los lípidos); b) al evaluar las posologías de las estatinas (dosis bajas frente a dosis medias-altas), y c) al analizar de manera independiente el valor predictivo de las dos clases de estatinas prescritas con mayor frecuencia (atorvastatina y pravastatina) (fig. 2).

Además, los análisis de subgrupos revelaron que este efecto beneficioso pronóstico de las estatinas (en pacientes con valores altos de CA125) era uniforme en los subgrupos más representativos de pacientes con ICA, como los de pacientes de edad > 75 años,

mujeres, pacientes con FEVI < 50%, etiología isquémica, diabetes mellitus o ingreso previo por ICA, incluso en pacientes sin dislipemia previa y con colesterol LDL y total inferiores a la mediana (fig. 3).

La asociación absoluta de las estatinas con la mortalidad total en función de la clasificación binaria según el CA125 se evaluó mediante la estimación de una diferencia ajustada del riesgo absoluto (y el NNT) a los 3 y 6 meses y a los 1, 3 y 5 años del ingreso (tabla 2). En el grupo con valores de CA125 > 35 U/ml, hubo una asociación uniforme de las estatinas con la mortalidad durante todo el seguimiento, y de manera independiente de la función de riesgo basal para la mortalidad; no se observó asociación alguna en los pacientes del grupo con valores de CA125 ≤ 35 U/ml. La traslación de estos datos a los valores equivalentes de NNT se muestra en la tabla 2. Globalmente, el tratamiento con estatinas en esta población de pacientes con ICA se asoció a 1 muerte menos cada 7-14 pacientes tratados, dependiendo del momento en el que se evaluara.

Tratamiento con estatinas y mortalidad cardiovascular según las categorías de antígeno carbohidrato 125

Durante el seguimiento, se registraron 418 muertes cardiovasculares (77,1%). De manera similar a lo observado para la mortalidad por todas las causas, los pacientes tratados con estatinas y que tenían valores altos de CA125 mostraron una reducción notable de la función acumulativa de incidencia para la mortalidad cardiovascular en comparación con: a) los pacientes no tratados con estatinas que tenían valores de CA125 > 35 U/ml, y b) los pacientes con valores normales de CA125, tratados o no con estatinas (no hubo diferencias significativas en la incidencia acumulativa de muerte cardiovascular en función del tratamiento con estatinas), tal como se ilustra en el anexo 3 del material adicional. Las probabilidades de fallo según la causa de la muerte mostraron una reducción homogénea de la mortalidad en los pacientes tratados con estatinas que tenían un CA125 > 35 U/ml para las causas más importantes de muerte cardiovascular (muerte por IC progresiva y muerte súbita) y también para las muertes no cardiovasculares (tabla 3).

En el análisis multivariable, al considerar la muerte no cardiovascular como un evento en competencia, la interacción entre CA125 y estatinas estaba en el límite de la significación estadística (interacción, $p = 0,051$). Con la limitación impuesta por esta interacción, los pacientes que presentaban CA125 > 35 U/ml y recibían tratamiento con estatinas mostraban una significativa reducción del riesgo del 38% (HR = 0,62; IC95%, 0,47-0,81; $p < 0,001$), mientras que el tratamiento con estatinas no mostraba

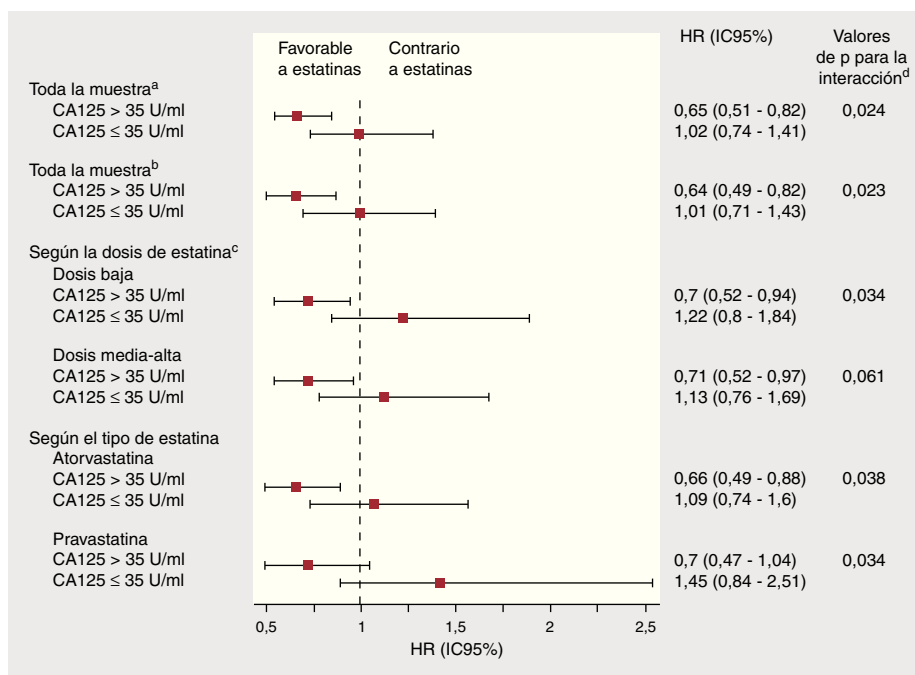


Figura 2. Efecto de las estatinas en pacientes con valores de CA125 > 35 U/ml, *hazard ratio* ajustada de mortalidad total (intervalo de confianza del 95%). CA125: antígeno carbohidrato 125; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%. ^aModelo 1: modelo de Cox multivariable final con un ajuste para: edad, sexo, ingreso previo por insuficiencia cardiaca aguda (sí/no), ingreso con insuficiencia cardiaca aguda descompensada (sí/no), último valor de la clase funcional de la *New York Heart Association* en una fase estable de la enfermedad, duración de la hospitalización, etiología isquémica, frecuencia cardiaca con interacción con la fibrilación auricular (sí/no), presión arterial sistólica con interacción con la fracción de eyección ventricular izquierda < 50% (sí/no), evidencia radiológica de derrame pleural (sí/no), enfermedad arterial periférica (sí/no), sodio sérico, péptido natriurético cerebral sérico, hemoglobina sérica, urea sérica, porcentaje de linfocitos, tratamiento con bloqueadores beta (sí/no) y anticoagulantes orales (sí/no). El estadístico C de Harrell del modelo fue de 0,752. La prueba de Grønnesby y Borgan de la bondad de ajuste mostró la buena calibración del modelo ($p = 0,579$). ^bModelo 2: modelo de Cox multivariable con un ajuste según el mismo conjunto de covariables del modelo 1 más las variables principales asociadas a la prescripción de estatinas: tratamiento previo con estatinas (sí/no), antecedentes de dislipemia (sí/no), infarto de miocardio previo (sí/no) y concentración sérica de lípidos. El estadístico C de Harrell del modelo fue de 0,752. La prueba de Grønnesby y Borgan de la bondad de ajuste mostró la buena calibración del modelo ($p = 0,555$). ^cCategorías de dosis incluidas: dosis baja (atorvastatina ≤ 10 mg, simvastatina ≤ 20 mg, pravastatina ≤ 40 mg, lovastatina ≤ 40 mg y fluvastatina ≤ 80 mg) y dosis media-alta (atorvastatina ≥ 20 mg y simvastatina ≥ 40 mg). ^dEl valor de p para la interacción se refiere a la interacción entre el tratamiento con estatinas y la clasificación binaria según el valor de CA125.

efecto beneficioso alguno en los pacientes con valores normales de CA125 (HR = 0,97; IC95%, 0,66-1,41; $p = 0,703$), tal como se muestra en el [anexo 2](#) del material adicional.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, observamos que, en los pacientes con ICA, la asociación de las estatinas con la mortalidad a largo plazo estaba determinada de manera diferente según la concentración sérica de CA125. A diferencia de los pacientes con valores normales de CA125 (≤ 35 U/ml), en los que no se observó asociación alguna, en los pacientes con valores altos de CA125 (> 35 U/ml) el tratamiento con estatinas se asoció a una reducción significativa de la mortalidad total de un 35%. La consistencia de este efecto pronóstico diferencial se confirmó a pesar de un ajuste cuidadoso para las covariables (incluida la concentración de lípidos), y se observó también en los subgrupos clínicos más importantes, como los pacientes con etiología no isquémica de la IC y los pacientes con función sistólica preservada. Además, la asociación favorable de las estatinas observada en el subgrupo de pacientes con CA125 > 35 U/ml se confirmó también por la presencia de una diferencia significativa del riesgo absoluto observada durante todo el seguimiento.

Aunque hay que interpretar con precaución los resultados de los análisis de subgrupos, creemos que nuestros resultados principales aportan un respaldo adicional a los resultados de un reciente

análisis del ensayo CORONA⁶, en el que el beneficio principal de las estatinas en cuanto al pronóstico en la IC se observó solamente en los pacientes con una actividad proinflamatoria elevada⁸.

El antígeno carbohidrato 125 como marcador de la inflamación y sus ventajas teóricas respecto a otros biomarcadores inflamatorios

Está en aumento la evidencia del valor pronóstico del CA125 en la IC avanzada^{11,12}. Aunque no se ha determinado todavía el mecanismo exacto de esta asociación, se cree que está relacionada con procesos fisiopatológicos complejos que relacionan la inflamación con la congestión sistémica²². Por ejemplo, en el contexto de la ICA, los valores de CA125 no mostraron una correlación con las citocinas proinflamatorias y con el porcentaje bajo de linfocitos^{9,10}. Además, los estudios *in vitro* han puesto de manifiesto²³ que citocinas proinflamatorias como la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral alfa y el lipopolisacárido pueden estimular las células mesoteliales humanas para que aumenten la secreción de CA125.

En comparación con otros biomarcadores inflamatorios que no están disponibles todavía para un uso clínico habitual, el CA125 tiene algunas posibles ventajas importantes, como la amplia disponibilidad en la práctica clínica habitual, la determinación estandarizada, el bajo coste y la fiabilidad farmacocinética. Es bien

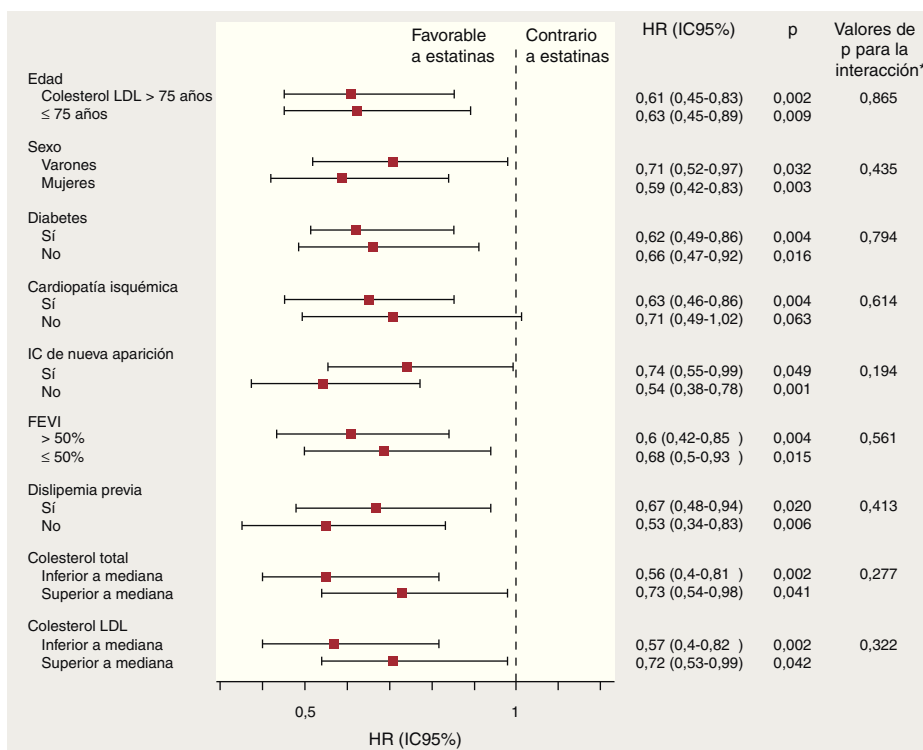


Figura 3. Efecto de las estatinas en la mortalidad total en los principales subgrupos de pacientes con valores de antígeno carbohidrato 125 > 35 U/ml, hazard ratio ajustada. CA125: antígeno carbohidrato 125; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

*El valor de p para la interacción se refiere a la interacción entre el tratamiento con estatinas y cada variable de identificación de subgrupos clínicos.

sabido que la mayor parte de las citocinas proinflamatorias presentan una alta variabilidad temporal por razones que quedan fuera del ámbito de este trabajo (técnicas de medición no estandarizadas, liberación pulsátil, semivida corta, etc.)²⁴. En cambio, la cinética del CA125 muestra una semivida media superior a 1 semana¹³, que es muy superior incluso a la semivida plasmática de 18-20 h de la PCR²⁵, lo cual nos permite proponer el CA125 como biomarcador fiable para la identificación basal de una actividad inflamatoria elevada. Por otra parte, las observaciones clínicas han puesto de manifiesto que los cambios seriados del CA125 con el tiempo se mantienen dentro de unos valores que reflejan el estado clínico y el pronóstico del paciente^{26,27}. Teniendo en cuenta todas

estas propiedades atractivas, creemos que esta glucoproteína puede tener utilidad para la monitorización y la orientación del tratamiento en la IC, ya sea por sí sola o en combinación con los péptidos natriuréticos. No resulta extraño que el principal uso clínico de este biomarcador fuera del contexto de la IC sea la monitorización del tratamiento en el cáncer de ovario²⁸.

Efectos pleotrópicos de las estatinas. Una cuestión controvertida

Se han propuesto varios mecanismos para explicar los resultados inesperados (y desalentadores) de los ensayos

Tabla 2

Diferencia de riesgo absoluto ajustada y número de pacientes que es necesario tratar para el efecto de las estatinas en la mortalidad, en función de la clasificación binaria según las concentraciones de antígeno carbohidrato 125 y los momentos de valoración especificados

Momentos de valoración	CA125 > 35 U/ml		CA125 ≤ 35 U/ml	
	DRA ajustada (IC95%)	NNT (IC95%)	DRA ajustada (IC95%)	NNT (IC95%)
3 meses	0,08 (0,03 a 0,12)	13,1 (8,3 a 30,9)	-0,01 (-0,06 a 0,04)	-88,6 (27,5 a -17)
		(p=0,001)		(p=0,642)
6 meses	0,07 (0,02 a 0,12)	13,8 (8,1 a 46,8)	-0,004 (-0,06 a 0,06)	-270,9 (18,2 a -16)
		(p=0,005)		(p=0,902)
Primer año	0,11 (0,05 a 0,17)	9,3 (6,0 a 20,6)	0,01 (-0,07 a 0,08)	113,7 (11,9 a -15,1)
		(p<0,001)		(p=0,819)
Tercer año	0,11 (0,03 a 0,19)	9,2 (5,3 a 35,9)	-0,01 (-0,12 a 0,09)	-73,9 (10,6 a -8,2)
		(p=0,008)		(p=0,806)
Quinto año	0,14 (0,05 a 0,23)	7,1 (4,3 a 19,7)	-0,004 (-0,13 a 0,12)	-232,5 (8,2 a -7,6)
		(p=0,002)		(p=0,947)

CA125: antígeno carbohidrato 125; DRA: diferencia de riesgo absoluto; NNT: número de pacientes que es necesario tratar.

Tabla 3

Probabilidades de fallo según la causa de la muerte

Tiempo (años)	CA125 ≤ 35 U/ml Sin estatinas (n=258)		CA125 ≤ 35 U/ml Estatinas (n=171)		CA125 > 35 U/ml Sin estatinas (n=509)		CA125 > 35 U/ml Estatinas (n=284)		Total (n=1.222)
	Fallecieron, n	1-KM	Fallecieron, n	1-KM	Fallecieron, n	1-KM	Fallecieron, n	1-KM	Fallecieron, n
<i>Muerte cardiovascular (n=418)</i>									
1	38	0,1575	22	0,1479	134	0,2825	49	0,1826	243
2	52	0,2312	33	0,2348	168	0,3761	64	0,264	317
3	65	0,3238	44	0,3616	189	0,4549	77	0,3664	375
4	72	0,3963	46	0,3928	203	0,5331	82	0,4257	403
5	73	0,4107	47	0,4217	209	0,5778	83	0,4417	412
6	73	0,4107	48	0,4743	210	0,5947	84	0,4789	415
<i>Muerte por insuficiencia cardiaca progresiva (n=194)</i>									
1	18	0,0754	11	0,0741	83	0,1799	27	0,1029	139
2	22	0,099	13	0,0924	93	0,2136	33	0,1382	161
3	26	0,1332	15	0,119	98	0,2371	39	0,1954	178
4	29	0,1729	16	0,1416	103	0,278	39	0,1954	187
5	29	0,1729	16	0,1416	105	0,2998	40	0,2178	190
6	29	0,1729	16	0,1416	106	0,3278	41	0,2699	192
<i>Muerte súbita (n=55)</i>									
1	6	0,0268	3	0,0223	20	0,0499	8	0,0325	37
2	6	0,0268	4	0,0313	24	0,0649	9	0,0407	43
3	8	0,0489	9	0,107	25	0,0701	10	0,0524	52
4	9	0,0631	10	0,1283	26	0,082	10	0,0524	55
5	9	0,0631	10	0,1283	26	0,082	10	0,0524	55
6	9	0,0631	10	0,1283	26	0,082	10	0,0524	55
<i>Muerte no cardiovascular (n=124)</i>									
1	12	0,0547	5	0,0330	28	0,0730	6	0,0253	51
2	19	0,0958	11	0,0952	38	0,1106	19	0,1073	87
3	24	0,1356	12	0,1129	46	0,1582	20	0,1167	102
4	25	0,1461	14	0,1524	52	0,2105	22	0,1497	113
5	25	0,1461	15	0,1877	55	0,2529	24	0,1998	119
6	26	0,1802	15	0,1877	55	0,2529	24	0,1998	120

CA125: antígeno carbohidrato 125; KM: Kaplan-Meier.

CORONA⁶ y GISSI⁷. Por un lado, se ha demostrado que las lipoproteínas neutralizan la respuesta inflamatoria a las endotoxinas, por lo que, al reducirlas con las estatinas, puede aumentar la bioactividad de las endotoxinas bacterianas^{2,29}. Las estatinas reducen también la concentración plasmática de ubiquinona, una coenzima de la respiración mitocondrial que, al menos desde un punto de vista teórico, puede afectar a la función del miocardio². Sin embargo, en el lado positivo, un gran número de estudios han demostrado los efectos de las estatinas en la reducción de los marcadores inflamatorios (PCR, factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas 1 y 6) incluso en los pacientes con IC³⁰. El éxito que han tenido desde hace tiempo las estatinas en la IC va a favor de la hipótesis de que el efecto neto de estas fuerzas contrapuestas es favorable al efecto antiinflamatorio. El beneficio clínico aportado por el tratamiento con estatinas, en función del estado inflamatorio, se ve reforzado también por los resultados del ensayo JUPITER en la población general, puesto que se observó que, en los individuos sanos sin dislipemia pero con cifras de PCR elevadas, rosuvastatina reducía significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores³¹. No obstante, para generar una mayor controversia, un reciente subestudio del *Heart Protection Study* ha mostrado que la reducción del colesterol LDL con simvastatina reduce el riesgo de eventos vasculares mayores en un grado similar con independencia de la concentración de PCR existente³².

En la ICA, la actividad inflamatoria elevada interacciona a través de vías fisiopatológicas complejas con la congestión sistémica²²,

y se cree que contribuye a producir las elevadas morbilidad y mortalidad que se observan tras los primeros meses siguientes a un episodio agudo. Varios estudios observacionales han descrito una mejor supervivencia de los pacientes tratados con estatinas en el contexto de la ICA^{3,5} y los pacientes con infecciones bacterianas graves³³, en las que la inflamación desempeña un papel patogénico crucial. Sin embargo, creemos que la ICA es una entidad clínica no homogénea, no sólo en su etiología y en la FEVI, sino también en el grado de inflamación sistémica. Los pacientes con ICA, y especialmente los que presentan hiperactividad del sistema inmunitario, constituyen un objetivo plausible para ulteriores estudios sobre los efectos terapéuticos de las estatinas.

Limitaciones

Este estudio tiene algunas posibles limitaciones: a) se trata de un estudio observacional realizado en un solo centro, que por su diseño puede estar sujeto a diferentes tipos de sesgo y factores de confusión residuales; b) la adjudicación de la causa específica de la muerte se basó principalmente en la revisión de la historia clínica de los pacientes, y ello puede introducir, en cierta medida, algún grado de error en la clasificación de la variable de valoración; c) con los datos actuales, no podemos abordar los mecanismos patogénicos complejos que pueden intervenir en la relación entre estatinas, IC y mortalidad; d) sabiendo que la indicación para el

uso de estatinas en nuestra cohorte fue el tratamiento de la dislipemia, no podemos descartar que nuestros resultados puedan estar afectados por un factor de confusión derivado de esta indicación; e) dado el pequeño tamaño muestral de nuestra cohorte y los muchos tipos y dosis diferentes de estatinas, no fue posible determinar si había o no un efecto de la clase de medicación o una relación dosis-respuesta; f) no evaluamos la adherencia al tratamiento con estatinas ni las consecuencias que los cambios seriados del CA125 podían tener en nuestros resultados, y g) el hecho de que no se determinara la PCR en todos los pacientes impide incluir este biomarcador en el presente análisis.

CONCLUSIONES

En este estudio de generación de hipótesis, el tratamiento con estatinas en la ICA se asoció a una reducción del riesgo de mortalidad, pero únicamente en los pacientes con cifras de CA125 > 35 U/ml. Estos resultados constituyen un fundamento para continuar estudiando el papel terapéutico de las estatinas en los pacientes con IC que presentan evidencia de inflamación sistémica, según lo indicado por la elevación de las concentraciones de CA125, en un contexto más controlado.

FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por una subvención de la *Conselleria de Sanitat* (Dirección General de Ordenación, Evaluación e Investigación Sanitaria para el fomento de la investigación en la Comunidad Valenciana: AP-132/08) y por el Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, RED HERACLES RD06/0009/1001 (Madrid, España).

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Gregg Fonarow realiza investigación financiada por los *National Institutes of Health*, ha recibido honorarios de GlaxoSmithKline, Medtronic, Novartis y Pfizer, y ha sido consultor de GlaxoSmithKline, Merck, Novartis y Pfizer.

MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2011.05.029](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.05.029).

BIBLIOGRAFÍA

- Yndestad A, Damas JK, Oie E, Ueland T, Gullestad L, Aukrust P. Systemic inflammation in heart failure—the whys and wherefores. *Heart Fail Rev*. 2006;11:83–92.
- Tsouli SG, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Should a statin be prescribed to every patient with heart failure? *Heart Fail Rev*. 2008;13:211–25.
- Anker SD, Clark AL, Winkler R, Zugck C, Ciccoira M, Ponikowski P, et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure—results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol*. 2006;112:234–42.
- Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation*. 2006;113:1086–92.
- Go AS, Lee WY, Yang J, Lo JC, Gurwitz JH. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA*. 2006;296:2105–11.
- Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248–61.
- Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231–9.
- McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarson A, Wedel H, et al.; CORONA Study Group. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA): a retrospective analysis. *Circulation*. 2009;120:2188–96.
- Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Ozerol I, Varol E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:270–4.
- Miñana G, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Llàcer A. CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;145:547–8.
- Núñez J, Núñez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodí V, Martínez-Brotons A, et al. Carbohydrate antigen 125: An emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart*. 2007;93:716–21.
- Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Fonarow GC, Núñez E, Bertomeu-González V, et al. Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:1752–63.
- Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem*. 1999;45:1695–707.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527–60.
- Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al.; ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:384–416.
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388–442.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18–209.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the curves study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582–7.
- Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933–5.
- Fine J, Gray R. A proportional hazard model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
- Laubender RP, Bender R. Estimating adjusted risk difference (RD) and number needed to treat (NNT) measures in the Cox regression model. *Stat Med*. 2010;29:851–9.
- Colombo PC, Jorde UP. Papel activo de la congestión venosa en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:5–8.
- Zeilemaker AM, Verbrugh HA, Hoynck Van Papendrecht AA, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol*. 1994;47:263–5.
- Dibbs Z, Thornby J, White BG, Mann DL. Natural variability of circulating levels of cytokines and cytokine receptors in patients with heart failure: implications for clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1935–2012.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107:363–9.
- D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1805–11.
- Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Bodí V, Fonarow GC, Miñana G, et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2011 (in press). [doi:10.1016/j.ijcard.2011.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.02.001).
- Scholler N, Urban N. Ca125 in ovarian cancer. *Biomark Med*. 2007;1:513–23.
- Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet*. 2000;356:930–3.
- Zhang L, Zhang S, Jiang H, Sun A, Wang Y, Zou Y, et al. Effects of statin therapy on inflammatory markers in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Med Res*. 2010;41:464–71.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
- Emberson J, Bennett D, Link E, Parish S, Danesh J, Armitage J, et al.; Heart Protection Study Collaborative Group. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet*. 2011;377:469–76.
- Bjorkhem-Bergman L, Bergman P, Andersson J, Lindh JD. Statin treatment and mortality in bacterial infections—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2010;5:e10702.