

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Fisiologia



**Título: Ensayo aleatorizado controlado sobre la terapia guiada por el antígeno
carbohidrato 125 en pacientes dados de alta por insuficiencia cardiaca aguda:
efecto sobre la mortalidad o reingreso por insuficiencia cardiaca aguda a 1 año**

TESIS DOCTORAL

Directores de tesis:

Dr. Julio Núñez Villota

Dr. Luis Such Belenguer

Autor:

Pau Llàcer Iborra

VALENCIA 2015

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Fisiologia



Don Julio Núñez Villota, Profesor Asociado Asistencial del departamento de Medicina de la Universitat de València y Don Luis Such Belenguer, Catedrático de Fisiología de la Universitat de València

CERTIFICAN: Que la presente tesis doctoral, titulada **“Ensayo aleatorizado controlado sobre la terapia guiada por el antígeno carbohidrato 125 en pacientes dados de alta por insuficiencia cardiaca aguda: efecto sobre la mortalidad o reingreso por insuficiencia cardiaca aguda a 1 año”** que presenta Don Pau Llàcer Iborra para optar al Grado de Doctor por la Universitat de València, ha sido realizada bajo su dirección y que se encuentra finalizada y lista para su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Fdo. Dr. Julio Núñez Villota

Fdo. Dr. Luis Such Belenguer

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, a 10 de Diciembre de 2015

A la meva família, el més valuós que tinc

Mi agradecimiento

A Julio Núñez, mi gran amigo, mi mentor, la persona que me ha transmitido la energía y el conocimiento necesarios para poder desarrollar esta tesis

A mi padre, Àngel Llàcer, quien me transmitió el amor por la medicina, el espejo en el que siempre me he mirado

A Luis Such, sus consejos me han sido de gran ayuda en la elaboración de este trabajo

A Andrea Mendizábal, compañera y amiga, esta tesis también es parte suya

A Gema Miñana, eternamente agradecido por su ayuda

A María José Bosch, Vicente Bertomeu, Lorenzo Fácila, y el resto de colaboradores del Chance-HF, por el gran trabajo realizado

A los compañeros del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Manises, que siempre han estado a mi lado

A mi madre y hermanas, Merche, Blanca y Anna, por su amor incondicional

Índice

Abreviaturas	13
1. Introducción	15
1.1. Epidemiología	17
1.2. Fisiopatología	19
1.3. CA125: un posible biomarcador para monitorizar y guiar el tratamiento	25
1.3.1. Relación con fenómenos fisiopatológicos de la enfermedad	26
1.3.1.1. Congestión	26
1.3.1.2. Inflamación	26
1.3.2. Relación con la severidad de la enfermedad	28
1.3.3. Asociación con el pronóstico: más allá de las variables clásicas establecidas.	30
1.3.4. Utilidad en la monitorización	33
1.3.5. Utilidad como guía terapéutica	36
1.3.5.1. CA125 y estatinas	37
1.3.5.2. CA125 y diuréticos	41
2. Hipótesis del estudio	45
2.1. Hipótesis principal	47
2.2. Hipótesis secundaria	47
3. Objetivos del estudio	49
3.1. Objetivo principal	51

3.2. Objetivos secundarios	51
4. Material y métodos	53
4.1. Diseño del estudio	55
4.2. Población del estudio	57
4.3. Procedimientos del estudio	59
4.3.1. Examen de selección y evaluación de la elegibilidad	59
4.3.2. Visitas de seguimiento	59
4.4. Variables y técnicas	61
4.5. Intervención	63
4.5.1. Estrategia guiada por la clínica	63
4.5.2. Estrategia guiada por CA125	66
4.6. Tratamientos no relacionados con el ensayo	69
4.6.1. Tratamiento previo	65
4.6.2. Tratamiento concomitante	65
4.6.2.1. Tratamientos permitidos	69
4.6.2.2. Tratamientos prohibidos	69
4.7. Evaluación de la seguridad	70
4.8. Definición y evaluación de los criterios de valoración	71
4.9. Cálculo del tamaño de la muestra	72
4.10. Análisis estadístico	73
5. Resultados	75
5.1. Características basales	77
5.2. Visitas de estudio e intervenciones terapéuticas	80
5.2.1. Visitas ambulatorias	80

5.2.2. Betabloqueantes, IECA/ARA-II, antagonistas de los receptores de la aldosterona	80
5.2.3. Diuréticos	81
5.2.4. Estatinas	82
5.2.5. Otros	83
5.3. Criterios de valoración primario: compuesto de muerte y/o rehospitalización por insuficiencia cardíaca aguda	87
5.4. Criterios de valoración secundarios	91
5.4.1. Mortalidad por todas las causas	91
5.4.2. Reingresos	92
5.4.3. Criterio compuesto de muerte y/o cualquier rehospitalización	92
5.4.4. Episodios de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca que no requieren hospitalización	94
5.4.5. Trayectoria de biomarcadores	94
5.5. Seguridad	97
6. Discusión	99
7. Conclusiones	109
8. Bibliografía	113

Abreviaturas

ALT: Alanina transaminasa

AST: Aspartato transaminasa

ARAI: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

BNP: Péptido natriurético cerebral

BUN: Nitrógeno ureico en sangre

CA125: Antígeno carbohidrato 125

CBAG: Cirugía de derivación aorto-coronaria

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*

CK: Creatin kinasa

CRD: Cuaderno de recogida de datos

CV: Cardiovascular

DEF: Dosis equivalente de furosemida

DPN: Disnea paroxística nocturna

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

eGFR: Filtrado glomerular estimado

EV: endovenoso

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FRA: Fracaso renal agudo

FRC: Fracaso renal crónico

HR: Hazard ratio

HsCRP: Proteína C reactiva de alta sensibilidad

IC: Insuficiencia cardiaca

ICA: Insuficiencia cardiaca aguda

ICP: Intervención coronaria percutánea

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IL: Interleuquina

IRR: Tasa de incidencia

LVEDP: Presión telediastólica del ventrículo izquierdo

NT-proBNP: Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral

NYHA: *New York Heart Association*

PCP: Presión de enclavamiento pulmonar

PCR: Proteína C reactiva

RX: Radiografía

RIC: rango intercuartílico

SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona

TNF: Factor de necrosis tumoral

VI: Ventrículo izquierdo

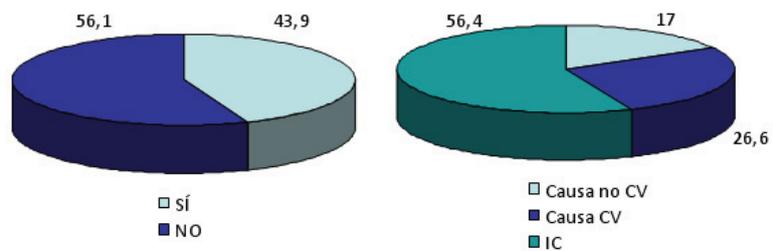
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

1. Introducción

1. Introducción

1.1. Epidemiología

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye un problema de salud pública ^{1,2}. Su prevalencia se sitúa alrededor del 1-2% de la población adulta en países desarrollados, siendo en torno al 10% en pacientes mayores de 75 años, y su previsión para el 2030 es que se sitúe en el 25%. Este síndrome se caracteriza por frecuentes y repetidos episodios de descompensación clínica que condicionan una elevada morbimortalidad y un elevado consumo de recursos asistenciales ^{1,2}. Supone el 5% de todas las urgencias médicas hospitalarias en EEUU y Europa, y es la principal causa de ingresos hospitalarios en España, situándose en torno al 1-2% ^{1,2}. En España, se estima que se producen 100.000 ingresos por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) al año ³. Las tasas de reingreso tras un episodio agudo se sitúan entre un 25% al mes y 44% al año, como se observa en la figura 1. En cuanto a la mortalidad, las cifras rondan en torno al 30% al año, siendo este porcentaje de hasta del 50% en pacientes mayores de 75 años ⁴⁻⁷.



Mediana de seguimiento 349 días (RIC 252-365)

Figura 1: Rehospitalizaciones por insuficiencia cardiaca aguda a un año de seguimiento y causas de hospitalización.

Adaptado de *Maggioni AP, et al.*⁶

1.2. Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico, la principal causa de descompensación, que lleva a ingresos hospitalarios, la constituye la sobrecarga hídrica/redistribución vascular⁸⁻¹⁰. En la mayoría de los casos, los criterios para evaluar la resolución de los síntomas y signos están basados principalmente en estándares clínicos que, aunque ampliamente disponibles, han mostrado una limitada capacidad diagnóstica para la cuantificación y monitorización de la sobrecarga hídrica^{11,12}. Así, es ampliamente reconocido que los síntomas y signos clásicos de la enfermedad ofrecen una rentabilidad diagnóstica limitada para el diagnóstico y cuantificación de la presencia de sobrecarga hídrica. Por otro lado, su determinación y cuantificación está sujeta a una importante variabilidad inter e intraobservador, hecho que dificulta su utilidad clínica para la monitorización de cambios evolutivos^{11-14,18}. Tradicionalmente, los síntomas y signos de congestión (disnea, edemas periféricos) son inespecíficos y cuando son más específicos adolecen de una sensibilidad adecuada (por ejemplo, derrames serosos e ingurgitación yugular) como se observa en la tabla 1¹³.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de signos y síntomas en IC

Resumen de la precisión del diagnóstico de los hallazgos en la exploración física e historia clínica de la sobrecarga hídrica en un departamento de emergencias en pacientes con disnea				
Hallazgos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Síntomas				
DPN	0,41	0,84	2,6	0,70
Ortopnea	0,50	0,77	2,2	0,65
Edema	0,51	0,76	2,1	0,64
Disnea con el ejercicio	0,84	0,34	1,3	0,48
Fatiga y ganancia de peso	0,31	0,70	1,0	0,99
Tos	0,36	0,61	0,93	1,0
Examen físico				
Tercer ruido	0,13	0,99	11	0,88
Reflujo hepatoyugular	0,24	0,96	6,4	0,79
Ingurgitación yugular	0,39	0,92	5,1	0,66
Crepitantes	0,66	0,78	2,8	0,51
Soplo	0,27	0,90	2,6	0,81
Edema en piernas	0,50	0,78	2,3	0,64
PAS < 100 mmhg	0,06	0,97	2,0	0,97
Cuarto ruido	0,05	0,97	1,6	0,98
PAS > 150 mmhg	0,28	0,73	1,0	0,99
Sibilancias	0,22	0,58	0,52	1,3
Ascitis	0,01	0,97	0,33	1,0

Abreviaturas: VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; DPN, disnea paroxística nocturna; PAS, presión arterial sistólica

Adaptado de *Peacock WF, et al.* ¹³

Del mismo modo, técnicas complementarias como la radiografía de tórax, ofrecen una rentabilidad limitada para su detección (Figura 2).^{12,13,15,16,17}

- No detecta el 20% de las cardiomegalias por ecocardiografía
- Derrame pleural:
 - 67% sensibilidad
 - 70% especificidad
- Peores sensibilidad y especificidad en Rx tórax portátil



Figura 2. Rentabilidad de la radiografía de tórax.

Adaptado de *Kono T, et al.*¹⁶ y *Ruskin JA, et al.*¹⁷

Así mismo, los péptidos natriuréticos, que ofrecen una excelente correlación con las presiones de llenado telediastólico, muestran un rendimiento más que limitado para la cuantificación de la sobrecarga hídrica^{12,13}.

En los últimos años ha aparecido cierta evidencia que muestra la congestión, no sólo como un epifenómeno asociado a mayor severidad y peor pronóstico^{12,22,23}, sino como un fenómeno que promueve de manera causal el deterioro y progresión de la enfermedad. En este sentido, la congestión venosa promueve la activación neurohormonal (favoreciendo la retención de sodio y agua), la disfunción renal (reduciendo el filtrado glomerular por congestión parenquimatosa y de la vena renal), la disfunción cardíaca (predisponiendo a la isquemia subendocárdica) y activando la

cascada de la inflamación mediante complejas interacciones a nivel endotelial (Figuras 3 y 4) ²⁵⁻²⁷.

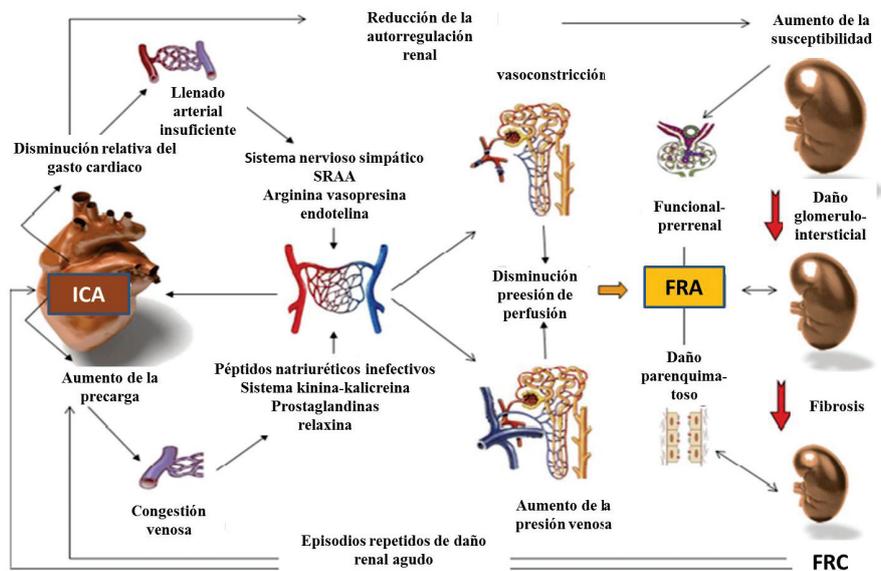


Figura 3. Patogénesis del síndrome cardiorenal tipo 1.

Adaptado de Ronco C. ²⁷

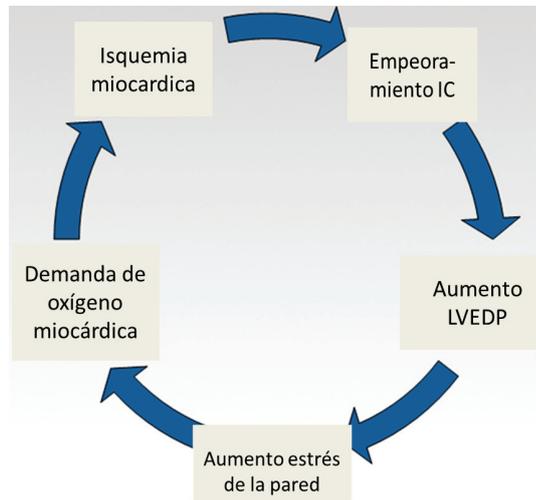


Figura 4. Círculo vicioso de la congestión venosa en insuficiencia cardíaca aguda

Desde el punto de vista terapéutico, la terapia depletiva constituye el pilar fundamental del tratamiento de las descompensaciones agudas de la IC; sin embargo, el uso de diuréticos de asa y otras terapias, sigue siendo ampliamente empírico, ya que no existen, hasta el momento, herramientas validadas que nos ayuden a optimizar su utilización⁵⁵⁻⁵⁷.

Por ejemplo, estudios recientes muestran que, en muchos casos, los pacientes son dados de alta con congestión residual no detectada por criterios clínicos habituales^{11,12,18,19,22,26,27}. Por otro lado, la dosificación excesiva o inapropiada de diuréticos de asa

en pacientes sin evidente sobrecarga hídrica, se asocia a importantes efectos deletéreos
55-57 .

En resumen, en la actualidad no existe un método clínico ideal para la cuantificación de la congestión en pacientes con IC, por lo que la búsqueda de nuevas herramientas constituye una necesidad clínica aún no cubierta, hecho especialmente evidente en los pacientes con ICA, que con frecuencia son dados de alta con congestión residual^{11,12,18,19,22,26,27} .

1.3. Antígeno carbohidrato 125

El antígeno carbohidrato 125 (CA125) es una glicoproteína con elevado peso molecular que contiene un dominio N-terminal extremadamente largo, una región de repetición en tándem y un dominio citoplasmático relativamente corto con un sitio de fosforilación ²⁸. Como marcador plasmático, ha sido tradicionalmente utilizado como marcador tumoral en el seguimiento y en la evaluación de la respuesta al tratamiento del cáncer de ovario ²⁹. Además, aumentos en los niveles séricos de este biomarcador han sido descritos en otras enfermedades malignas (linfomas), no malignas (IC, endometriosis, tuberculosis pulmonar, peritonitis, pericarditis y cirrosis), y estados fisiológicos tales como el embarazo ^{30,31}.

En el contexto de la IC, el CA125 ha mostrado cumplir varios de los requisitos que se le exigen a una molécula para ser considerada de utilidad clínica:

1. Relación con fenómenos fisiopatológicos claves en la enfermedad
2. Relación con la severidad de la enfermedad
3. Asociación con el pronóstico, más allá de las variables clásicas establecidas
4. Utilidad en la monitorización
5. Potencial como guía terapéutica

1.3.1. Relación con fenómenos fisiopatológicos claves en la enfermedad

1.3.1.1. Congestión

Los valores plasmáticos de CA125 han mostrado correlación con la presencia de congestión hídrica, como derrames serosos y edema periférico ^{31,40,41}. Núñez et al (2007) mostraron, en una cohorte grande y no seleccionada (n=565) de pacientes ingresados por ICA, que los valores plasmáticos de CA125 fueron siete veces mayores en comparación con un grupo control de pacientes asintomáticos con IC, emparejados por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular ($105,2 \pm 139$ vs. $14,9 \pm 22$ U/ml; $p < 0,001$, respectivamente) ⁴³.

1.3.1.2. Inflamación

Aunque los mecanismos fisiopatológicos por los que el CA125 se eleva en IC no están del todo esclarecidos, los primeros hallazgos sugieren que es sintetizado por células serosas en respuesta a la presencia de derrames serosos ^{31,32} o a estímulos proinflamatorios ³³. Turgut et al (2009) ³⁴ mostraron que un incremento en el estrés del ventrículo, con una sobreexpresión concomitante de algunas citoquinas, podría llevar a un incremento de la secreción de CA125 por las células mesoteliales. Kosar et al (2006), ³³ por otra parte, mostraron, en un estudio de casos-controles, una elevada correlación entre CA125 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquina 6 (IL-

6) e interleuquina 10 (IL-10), en 35 pacientes hospitalizados por IC con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (Figura 5).

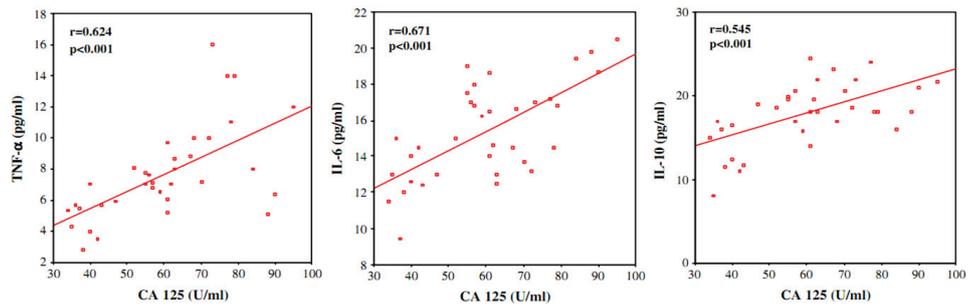


Figura 5. Relación entre el CA125 e interleucinas.

Adaptado de *Kosar F, et al.*³³

Dentro de este marco, Miñana et al (2010)³⁵ hallaron, en una cohorte prospectiva de 132 pacientes no seleccionados con ICA, que aquellos con valores de CA125 por encima de la mediana (>60 U/ml) tenían niveles mayores de TNF- α , IL-6, e interleuquina-1 β ; mientras que se observó una relación inversa con el recuento linfocitario. Estos hallazgos subrayan la estrecha relación entre CA125 y la actividad inflamatoria (Figura 6).

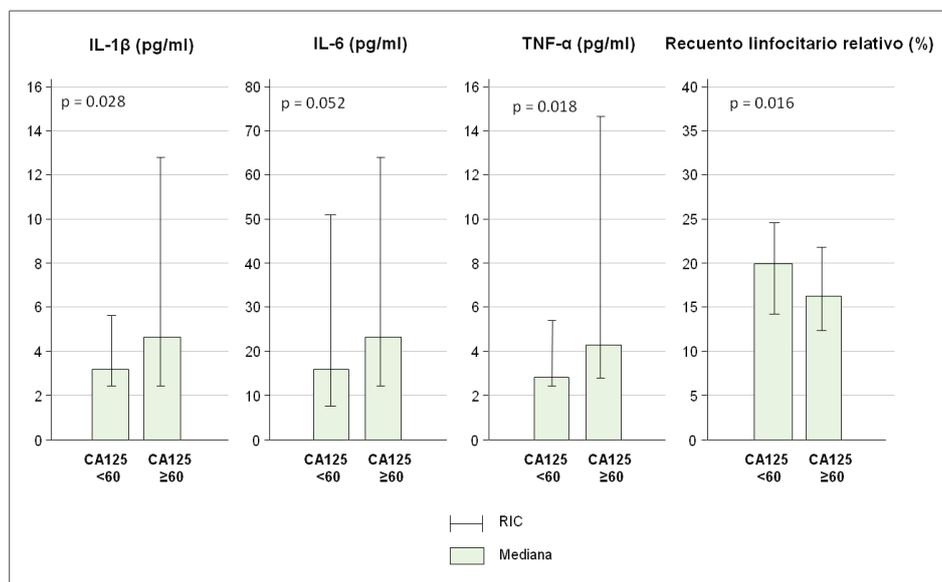


Figura 6. Actividad inmunoinflamatoria y estatus CA125.

Adaptado de *Miñana G, et al.*³⁵

1.3.2. Relación con la severidad de la enfermedad

Los valores plasmáticos de este biomarcador han mostrado una correlación positiva con la clínica y parámetros hemodinámicos indicativos de severidad de la IC, tales como la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), presión de enclavamiento pulmonar, presión de la aurícula derecha; y una correlación negativa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y el tiempo de desaceleración del llenado precoz del flujo transmitral^{38,39}.

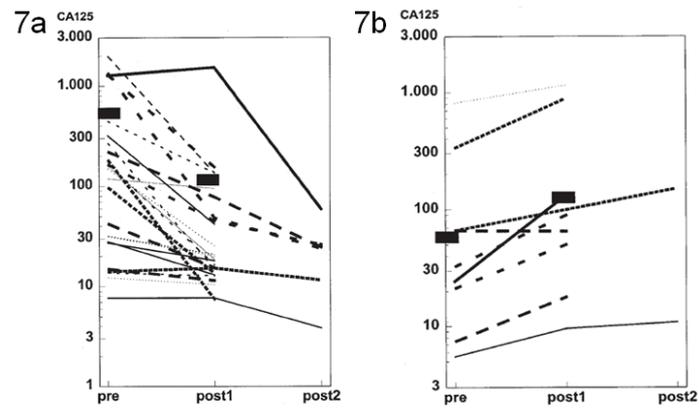


Figura 7a y 7b. Correlación del CA125 con la clínica.

Adaptado de Nagele H, et al. ³⁹

7a. CA125 y estabilización de la insuficiencia cardiaca

7b. CA 125 y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca

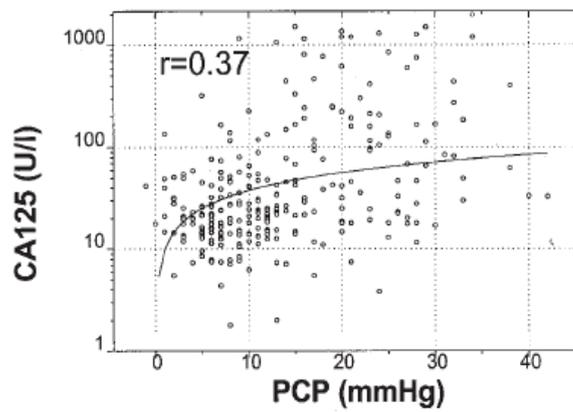


Figura 8. CA125 y presión de enclavamiento pulmonar. *Adaptado de Nagele H, et al.* ³⁹

Del mismo modo, cabe destacar que, como ya se ha esbozado previamente, los valores plasmáticos de CA125 han mostrado correlación con la presencia de congestión hídrica y actividad inmunoinflamatoria³³⁻³⁵, dos procesos asociados a mayor severidad de la enfermedad.

1.3.3. Asociación con el pronóstico, más allá de las variables clásicas establecidas.

Son numerosos los estudios que han mostrado una asociación positiva e independiente del CA125 con eventos clínicos en la ICA^{34,38,42,43}; Nägele et al (1999), fueron los primeros autores, que mostraron hallazgos que sugerían que los niveles de este biomarcador se asociaban a un peor desenlace clínico en pacientes con IC avanzada³⁹. Posteriormente, Núñez J et al (2007), en un estudio que incluyó población seleccionada ingresada por ICA, los niveles plasmáticos de CA125 mostraron asociarse con un incremento en el riesgo de muerte a largo plazo, más allá de variables de reconocido valor pronóstico⁴³. En este mismo trabajo, se encontró que valores próximos a 60 U/ml mostraron la mejor capacidad de discernir entre alto y bajo riesgo⁴³.

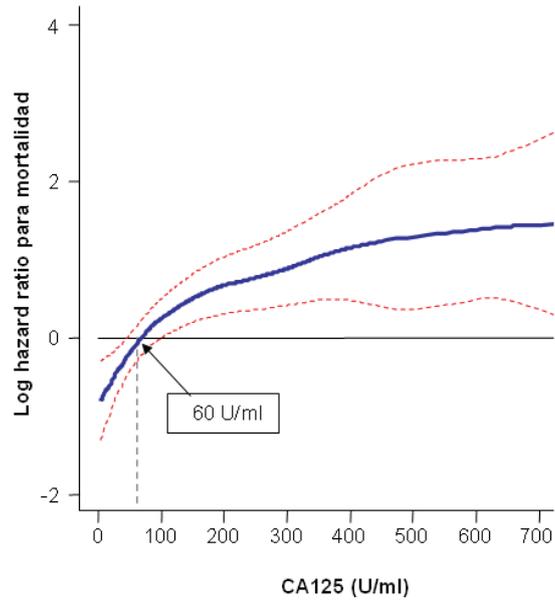


Figura 10. Umbral óptimo de CA125 sugerido por las curvas GAM.
 Adaptado de *Núñez J, et al.* ⁴³.

Se muestra la forma funcional de la asociación entre el CA125 y el riesgo de mortalidad por cualquier causa. Esta asociación está ajustada de forma simultánea por edad, sexo, diabetes y su interacción (sexo*diabetes), clase funcional de la New York Heart Association III/IV en situación de estabilidad clínica, etiología valvular, presión arterial sistólica, creatinina sérica, y hemoglobina. Las curvas discontinuas indican los intervalos de confianza del 95%. La flecha indica el punto en el continuo de CA125 que cruza el umbral entre riesgo alto y bajo para la mortalidad (alrededor de 60 U/ml). La distribución CA125 se trunca en los valores de CA125 >700 U/ml.

Posteriormente, Núñez J et al (2010) ⁴¹ mostraron que los niveles de CA125 se asociaron positivamente con el aumento de la mortalidad a 6 meses, independientemente de los valores de péptido natriurético cerebral (BNP) y la presencia de indicadores de sobrecarga de volumen. Curiosamente, mediante la combinación de CA125 y BNP, se mostró un efecto aditivo en la mejora de la estratificación del riesgo de los pacientes con ICA en una amplia cohorte (n=1111) de pacientes no seleccionados ingresados por ICA (Figuras 11 y 12). ³⁷

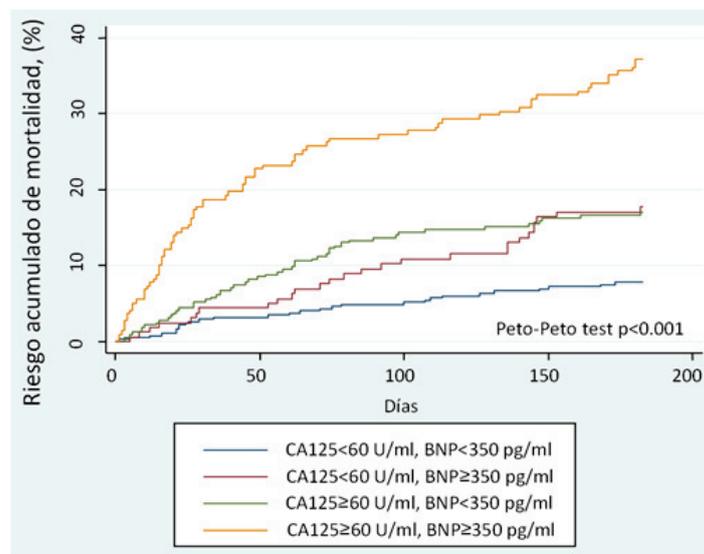


Figura 11. Estratificación del riesgo combinado CA125 y BNP.

Adaptado de Núñez J, et al. ⁴¹

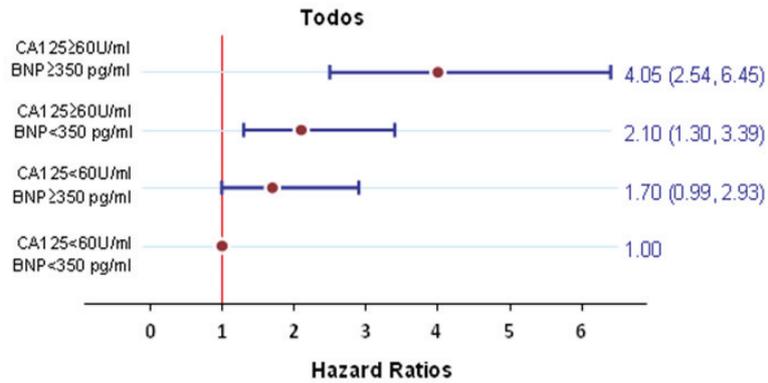


Figura 12. Riesgo atribuible a la asociación de BNP-CA125 y mortalidad de todos los pacientes. Adaptado de Núñez J, et al. ⁴¹

1.3.4. Utilidad en la monitorización

Diversos autores han mostrado que los valores plasmáticos de CA125 fluctúan paralelos a los cambios en el estado clínico ^{38,39,44,48-51}; Nägele et al (1999) mostraron, en 71 pacientes candidatos a trasplante cardiaco, una disminución significativa de este biomarcador tras el trasplante cardiaco o la estabilización clínica y un aumento en los pacientes con empeoramiento de la IC ⁴⁹. D'Aloia et al (2003) informaron que, después de la optimización del tratamiento médico, los niveles de CA125 se redujeron significativamente sólo en aquellos pacientes en los que la clase funcional NYHA mejoró, sin diferencias significativas entre aquellos en los que la clase NYHA se mantuvo sin cambios o empeoró ³⁸. Faggiano et al (2005) mostraron, en 30 pacientes con NYHA clase IV, una disminución significativa en los valores plasmáticos de

CA125 cuando se alcanzó una mejoría clínica después del tratamiento médico agresivo

48.

En este mismo sentido, Núñez et al (2012) ⁴⁴ mostraron que, en pacientes dados de alta por ICA (n=293), la mejor discriminación para la mortalidad a largo plazo fue lograda por los cambios entre las determinaciones de CA125 al alta hospitalaria y en la primera visita ambulatoria (media de un mes entre las dos visitas). Estos cambios fueron definidos como algún incremento o descenso más un indicador de normalización (alcanzar valores ≤ 35 U/ml). Los cambios categóricos de CA125, como se muestra en la figura 13, se asociaron intensamente con el riesgo de muerte a largo plazo. Aquellos pacientes con menor mortalidad fueron aquellos que consiguieron normalizar los valores de CA125 (< 35 U/ml). Por el contrario, la mortalidad fue superior en los sujetos en los cuales el CA125 se incrementó en la primera visita tras el alta. Dichas diferencias se mantuvieron asociadas, de manera independiente de otros factores pronósticos establecidos, con el riesgo de muerte. La distribución de la población por categorías y su mortalidad están representadas en la figura 13.

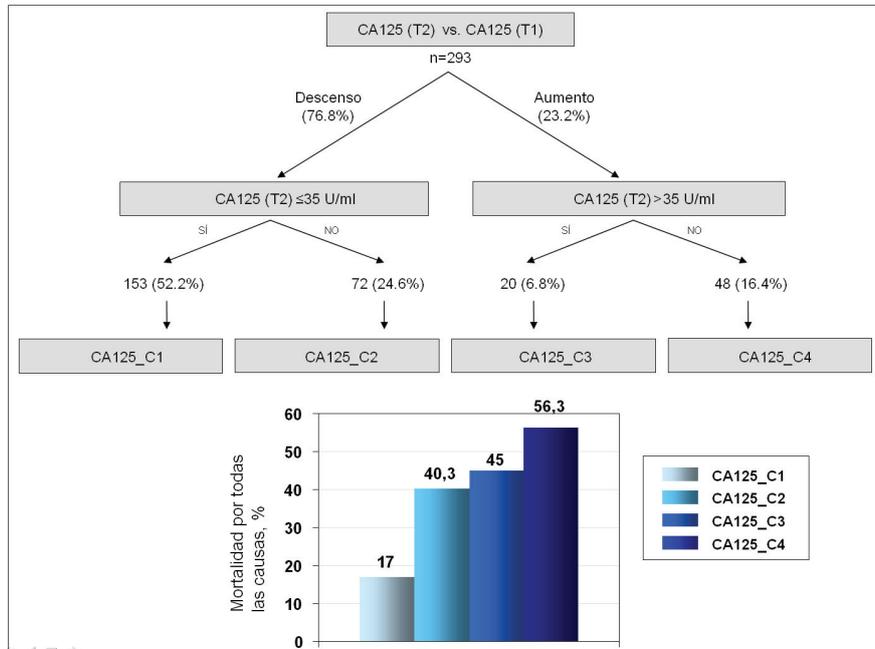


Figura 13. Mediciones seriadas de CA125 (aumento o descenso) y mortalidad por todas las causas tras un episodio de insuficiencia cardiaca aguda.

Adaptado de *Núñez J, et al.*⁴⁴

T1: determinación de CA125 durante la hospitalización índice; T2: determinación de CA125 en la primera visita ambulatoria tras el alta (mediana de 31 días tras el alta).

Más recientemente, resultados similares para mediciones seriadas fueron observados para el riesgo de reingreso por ICA (Figura 14)⁴⁷.

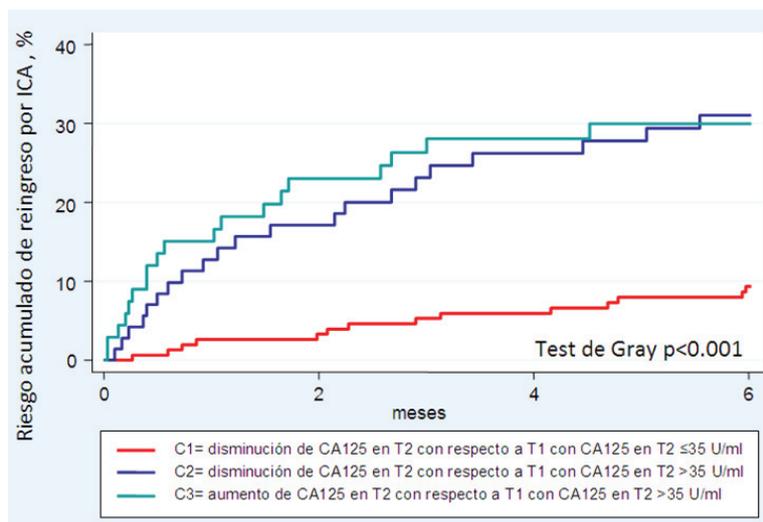


Figura 14. Mediciones seriadas de antígeno carbohidrato 125 tras un ingreso por insuficiencia cardíaca aguda y riesgo de reingreso precoz. Adaptado de *Miñana G, et al.*⁴⁷

Estos resultados llevaron a postular que el CA125 era un marcador subrogado del grado de resolución de la congestión venosa al primer mes tras el alta hospitalaria.

1.3.5. Utilidad como guía terapéutica

El uso de biomarcadores para guiar el tratamiento de los pacientes con IC, se ha convertido en un tema de interés en los últimos años. El objetivo es el de identificar subgrupos de pacientes que pueden requerir un tratamiento más agresivo, minimizando

al mismo tiempo los potenciales efectos adversos. Desafortunadamente, la mayor parte de la evidencia clínica disponible ha producido resultados contradictorios en lo que se refiere al uso de péptidos natriuréticos [BNP o fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP)] para esta indicación ⁵². En este contexto, algunos estudios han sugerido que el CA125 puede desempeñar un papel para guiar la terapia en la IC.

1.3.5.1. CA 125 y estatinas en IC

Mc Murray JJ et al (2009) mostraron, en una cohorte de 5011 pacientes, que el tratamiento con rosuvastatina se asoció con una disminución significativa en la variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio e ictus en pacientes con IC sistólica de etiología isquémica y un aumento de la actividad proinflamatoria, caracterizada por valores séricos elevados de proteína C reactiva (Figura 15) ⁵⁴.

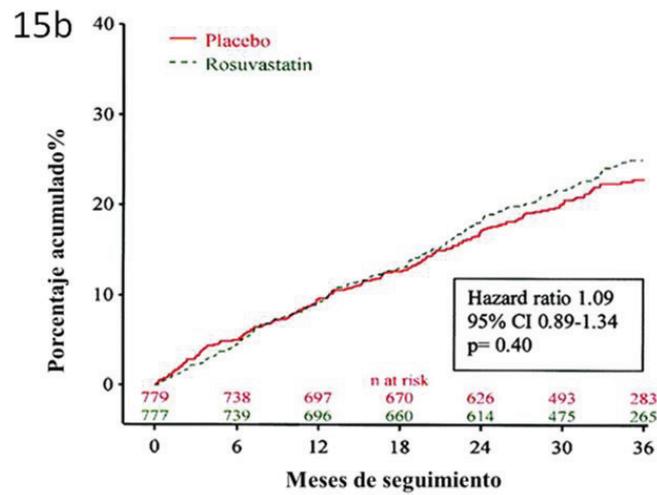
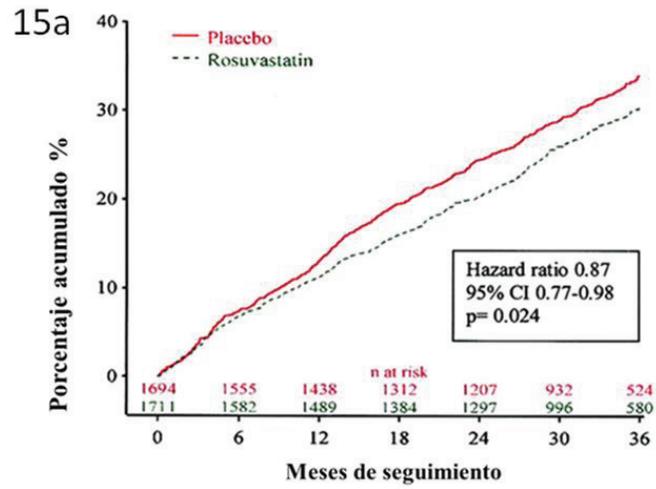


Figura 15. Curvas de Kaplan-Meier para el criterio de valoración principal en los 2 subgrupo; PCR ≥ 2.0 mg/L (Figura 15a) y < 2.0 mg/L (Figura 15b).

Adaptado de *John J.V. McMurray et al.*⁵⁴

Del mismo modo, y asumiendo los niveles de CA125 como un parámetro inflamatorio, Núñez et al (2011) hallaron, en una cohorte de 1222 pacientes con ICA, que las estatinas tenían un efecto pronóstico diferencial en base a los niveles de CA125 ($p=0,031$ para la interacción)⁵³. Los pacientes con valores elevados de CA125 (>35 U/ml) mostraron un beneficio en términos de mortalidad a largo plazo del tratamiento con estatinas. Por el contrario, la administración de estatinas no se tradujo en un beneficio pronóstico en aquellos con cifras normales de CA125 (≤ 35 U/ml) (figura 16).

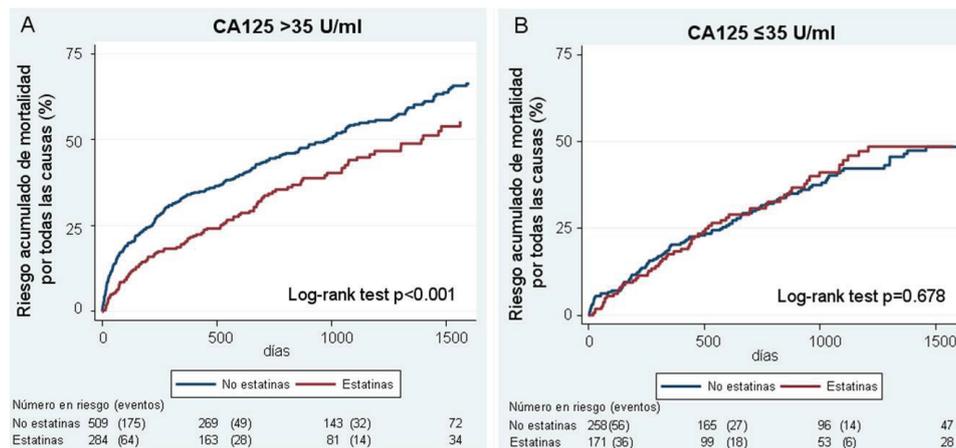


Figura 16. Efecto diferencial en el pronóstico del tratamiento con estatinas según los niveles de CA125.

Adaptado de Núñez J, et al.⁵³

Figura 16a. Riesgo de mortalidad por todas las causas y cifras CA125 >35 U/ml

Figura 16b. Riesgo de mortalidad por todas las causas y CA125 ≤ 35 U/ml

1.3.5.2. CA125 y diuréticos

A pesar de que la utilización de diuréticos de asa constituye el pilar fundamental del tratamiento de la ICA, y que la mayor parte de los pacientes experimenta cierta mejoría clínica tras su administración, su utilización no está exenta de importantes efectos adversos. En este sentido, son numerosos los estudios observacionales que identifican las dosis elevadas de diuréticos de asa con mayor riesgo de episodios adversos; hecho que puede ser un típico ejemplo de sesgo de indicación, o por el contrario, ser el reflejo de algún mecanismo causal ⁵⁵⁻⁵⁷. Desgraciadamente, en este contexto la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios observacionales, sometidos a importantes sesgos de confusión, y pequeños ensayos clínicos randomizados que tampoco han podido esclarecer cuál es la estrategia diurética óptima en la IC ⁵⁸.

Con respecto al CA125, Núñez et al (2012) mostraron, en 1389 pacientes ingresados por ICA, que el riesgo de mortalidad asociado con el uso de diuréticos de asa a altas dosis (>120 mg/día), dependía en gran medida de los niveles séricos de nitrógeno ureico (BUN) y de CA125. Si bien el uso de diuréticos de asa a dosis altas se asoció a un mayor riesgo de mortalidad en la mayoría de los pacientes (especialmente aquellos con CA125 normal y urea elevada), se identificó un subgrupo importante (32% de los pacientes) en el que el uso de diuréticos de asa a dosis altas se asoció a una reducción del riesgo ajustado (27%) de muerte. Este subgrupo se caracterizaba por cifras elevadas de BUN ($\geq 24,8$ mg/dl) y CA125 (> 35 U/ml) (Figura 18) ⁵⁹. En

resumen, los autores postulan que los niveles de CA125 podrían ser una herramienta válida para la titulación de diuréticos de asa tras un episodio de ICA.

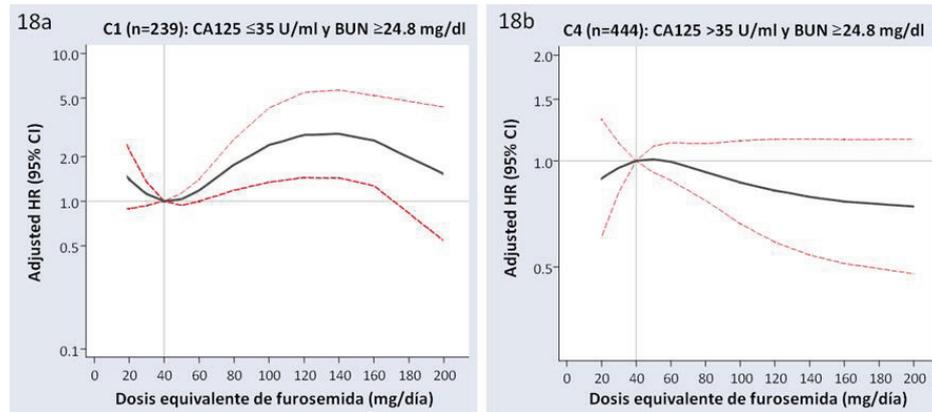


Figura 18. Diferencias en la mortalidad relacionada con la dosis de diurético de asa de acuerdo con nitrógeno ureico en sangre y el antígeno carbohidrato 125 tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda.

Adaptado de Niñez J, et al. ⁵⁹

Análisis multivariado ajustado por edad, sexo, obesidad, ingreso previo por insuficiencia cardíaca aguda, clase funcional (NYHA) antes del ingreso, en condiciones de estabilidad clínica, hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes de infarto de miocardio, demencia, presión arterial sistólica, fracción de eyección ventricular izquierda <50%, frecuencia cardíaca, fibrilación auricular, creatinina sérica, hiponatremia (sodio <135 mEq/L), anemia (hemoglobina ≤12 g/L para las mujeres y ≤13 g/L para los hombres), péptido natriurético cerebral, proteína C-reactiva de alta sensibilidad y tratamiento con betabloqueantes, anticoagulantes orales, estatinas y antagonistas de los receptores de la aldosterona.

Estos resultados están de acuerdo con estudios recientes que sugieren que el grado de disfunción renal y/o activación neurohormonal depende no sólo de la hipoperfusión arterial, sino también de la congestión venosa ^{60,61}.

Por último, vale la pena destacar ciertas características logísticas del CA125 que lo hacen muy atractivo para su amplio uso en clínica diaria: a) una vida media prolongada (más de 1 semana), que proporciona una mayor fiabilidad en el tiempo (menor variabilidad) ⁴¹ y, b) los niveles de CA125 no parecen ser modificados sustancialmente por condiciones que se sabe que son factores de confusión comunes en pacientes con IC, tales como la edad y la disfunción renal ^{41,43,73}. Además, otras ventajas logísticas merecen ser destacados, tales como su bajo coste, amplia disponibilidad y la disponibilidad de un método estandarizado y altamente reproducible de medición.

En resumen, existe evidencia sólida disponible sobre la utilidad de los valores plasmáticos de CA125 como biomarcador en la IC. Sin embargo, es necesario evaluar mediante estudios controlados el papel de este biomarcador en la monitorización y como guía para el tratamiento de los pacientes con IC. En este trabajo pretendemos desvelar cuál es el efecto pronóstico de una estrategia terapéutica guiada sobre los valores plasmáticos de CA125, frente a una terapia estándar recomendada en la actualidad en pacientes con un ingreso reciente por ICA.

2. Hipótesis del estudio

2. Hipótesis del estudio

2.1. Hipótesis principal

En los paciente hospitalizados por ICA y que presentan valores elevados de CA125 durante el ingreso (>35 U/ml), una estrategia terapéutica basada en la evolución de los valores plasmáticos de CA125 será superior a una estrategia de manejo convencional (guiada en función de los síntomas y signos) en cuanto al pronóstico clínico a 1 año.

2.2. Hipótesis secundarias

1. Mortalidad total o reingreso por cualquier causa. En los pacientes con ICA y CA125 >35 U/ml, los efectos de la terapia médica intensiva guiada por los valores de CA125 administrada por un período de un año, serán superiores al tratamiento médico estándar en cuanto la variable combinada de mortalidad total y reingreso por cualquier causa.

2. Número de ingresos por ICA. En los pacientes con IC y CA125 >35 U/ml, los efectos de la terapia médica intensiva guiada por los valores de CA125 administrada por un período de un año, se traducirá en una reducción significativa en el número de ingresos por ICA en comparación con el tratamiento médico estándar.

3. Número de episodios de IC descompensada que no requieren hospitalización.

En los pacientes con IC y CA125 >35 U/ml, los efectos de la terapia médica intensiva guiada por los valores de CA125 administrada por un período de un año, se traducirá en una reducción número de episodios de IC descompensada que no requieren hospitalización en comparación con el tratamiento médico estándar.

4. Porcentaje de pacientes que normalizan los niveles de CA125 (≤ 35 U/ml).

En los pacientes con IC y CA125 >35 U/ml, los efectos de la terapia médica intensiva guiada por los valores de CA125 administrada por un período de un año, se traducirá en un aumento de la proporción de pacientes con valores normales de CA125.

3. Objetivos del estudio

3. Objetivos del estudio

3.1. Objetivo primario

El objetivo primario fue el criterio de valoración combinado de muerte por cualquier causa y rehospitalización por ICA en el plazo de un año desde la asignación aleatoria.

3.2. Objetivos secundarios

Se compararon las dos estrategias (la terapia guiada por CA125 frente a la atención habitual) en términos de:

- 1) Objetivo combinado de mortalidad total y reingreso por cualquier causa en el plazo de un año desde la asignación aleatoria
- 2) Número de hospitalizaciones por ICA al cabo un año
- 3) Número de episodios de agravamiento de IC que no requerían hospitalización al cabo de un año
- 4) Porcentaje de pacientes que normalizaron los valores de CA125 (≤ 35 U/ml) y tiempo necesario para alcanzar dicho objetivo

4. Material y métodos

4. Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio y simple ciego, de evaluación de la eficacia de una terapia guiada por los valores plasmáticos de CA125 en pacientes recientemente dados de alta tras un episodio de ICA (<180 días), en clase funcional II-IV de la NYHA y con valores basales elevados de CA125 (>35 U/ml).

Se utilizó un esquema de aleatorización generado por ordenador para asignar a los participantes, en relación 1:1, a un tratamiento guiado por CA125 (con el objetivo de mantener valores de CA125 <35U/ml) o a un tratamiento estándar. Se ocultó a los pacientes la asignación al grupo de tratamiento, pero no a los investigadores.

El estudio se llevó a cabo en cinco centros de España [Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital de Manises (Valencia), Hospital General Universitario de Valencia, Hospital de la Plana (Villarreal, Castellón) y Hospital San Juan (Alicante)].

La duración mínima de participación de un paciente fue de 12 meses desde la primera visita hasta la última. El estudio se llevó a cabo cumpliendo las normas de la Buena Práctica Clínica -declaración de Helsinki de 2002. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y el protocolo recibió la aprobación del comité ético de

investigación de los centros participantes y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Este ensayo fue registrado con la identificación NCT02008110.

4.2. Población del estudio

La muestra del estudio se seleccionó entre los pacientes recientemente hospitalizados por ICA, antes de ser dados de alta (durante la hospitalización índice). Todos los pacientes debían firmar el consentimiento informado. El estudio se inició con la firma y fecha del documento de consentimiento informado. Todos pacientes debían cumplir los criterios de inclusión y exclusión para ser incluidos (tablas 2 y 3).

Tabla 2. Criterios de inclusión

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Edad mayor de 18 años• Al menos 1 ingreso por insuficiencia cardiaca aguda en los últimos 180 días.• Clase funcional de la NYHA II o III en el momento de la inclusión.• Evidencia objetiva, durante la hospitalización índice o en los 180 días previos a la inclusión, de anomalía estructural o funcional en el corazón en reposo, definida como: NT-proBNP >1000 pg/ml o BNP >100 pg/ml o anomalías ecocardiográficas congruentes con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca [disfunción sistólica ventricular izquierda (FEVI < 50%), hipertrofia ventricular izquierda (definida como grosor de septo o pared posterior \geq 12 milímetros o índice de masa ventricular izquierda > 104 g/m² en mujeres o 116 g/m² en hombres), Ee' > 15 o valvulopatía de grado al menos moderado].• Un valor de CA125 > 35 U/ml en una determinación reciente (en los 30 días previos a la inclusión, preferiblemente determinado al alta hospitalaria).• El paciente debe ser capaz de entender y firmar el consentimiento informado.

Tabla 3. Criterios de exclusión

Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Valores séricos de CA125 ≤ 35 U/ml en el momento del alta hospitalaria.• Esperanza de vida < 12 meses debido a otras patologías distintas a la insuficiencia cardíaca.• Pacientes sometidos a trasplante cardíaco, procedimientos de revascularización coronaria (percutánea o quirúrgica) o recambio valvular en los 3 meses previos.• Angina clase CCS > 2 (Canadian Cardiovascular Society Classification).• Embarazo en el momento de la inclusión.• Enfermedad valvular en la que ya se ha indicado cirugía.• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa y/o enfermedad pulmonar restrictiva que requiera oxigenoterapia crónica domiciliaria.• Creatinina sérica > 3 mg/dl o enfermedad renal crónica en tratamiento con diálisis.• Pacientes sometidos a resincronización cardíaca durante la hospitalización índice.• Patologías médicas significativas concurrentes incluyendo cáncer o historia de cáncer en los 5 años previos, endometriosis, cirrosis, síndrome coronario agudo en los últimos 6 meses, hipertensión incontrolada, historia infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o infección activa significativa.• Participantes en otro estudio aleatorizado.

4.3. Procedimientos del estudio

4.3.1. Examen de selección y evaluación de la elegibilidad (visita 0)

El cribado de los pacientes se realizó durante la hospitalización (antes del alta del ingreso por ICA) o ambulatoriamente en los primeros 180 días siguientes al alta hospitalaria. Tras revisar los criterios de inclusión y exclusión y fechar y firmar el documento de consentimiento informado, se realizó una historia clínica y una exploración física detalladas. Tanto las exploraciones como los procedimientos basales se realizaron antes de la asignación del tratamiento.

4.3.2. Visitas de seguimiento

Se evaluó a los pacientes al cabo de 1, 6 y 12 meses desde la aleatorización (visitas 1, 2 y 3 respectivamente). En cada una de estas visitas, se realizaron anamnesis completa, exploración física y electrocardiograma de 12 derivaciones y se obtuvieron muestras de sangre para análisis de laboratorio. Los análisis incluyeron hemograma y bioquímica, péptidos natriuréticos cerebrales y concentraciones de CA125 en suero, entre otros parámetros. Los procedimientos que se programaron para cada visita se reflejan en la tabla 4.

En ambos grupos de tratamiento se permitieron visitas opcionales si el médico responsable lo consideraba clínicamente apropiado.

Tabla 4. Visitas preestablecidas y procedimientos a realizar en cada una de ellas

Visita	Examen de selección: visita 0	Visita 1(1 mes)	Visita 2 (6 meses)	Visita 3 (1 año)
<i>Procedimientos del estudio del estudio</i>				
Formulario de consentimiento informado	X			
Peso y altura	X	X	X	X
Revisión de criterios de inclusión y exclusión	X			
Evaluación clínica	X	X	X	X
Registro de medicaciones concomitantes	X	X	X	X
Electrocardiograma	X	X	X	X
Registro de eventos adversos		X	X	X
<i>Muestras de sangre</i>				
Hematología, bioquímica	X	X	X	X
Biomarcadores (BNP/NT-proBNP y CA125)	X	X	X	X
<i>Exploración de imagen</i>				
RX de tórax	X			
Determinación de la FEVI	X			X
<i>Intervención</i>				
Asignación aleatoria	X			
Tratamiento guiado por CA125/clínica	X	X	X	X

4.4. Variables y técnicas

La información demográfica, historia clínica, signos vitales, electrocardiograma de 12 derivaciones, datos de laboratorio y tratamiento de los pacientes (tanto el tratamiento previo como el tratamiento pautado al alta) fueron obtenidos de forma rutinaria al ingreso o durante la hospitalización índice.

Se recogieron los siguientes parámetros:

1) Datos epidemiológicos y de la historia clínica: edad, sexo, peso, índice de masa corporal, etiología de la IC (isquémica, hipertensiva, valvular, otras), hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, diabetes mellitus en tratamiento con insulina, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ictus, arteriopatía periférica, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fumadores activos, exfumadores, consumo de alcohol, portador de marcapasos, portador de desfibrilador automático implantable (DAI), marcapasos biventricular, tratamiento previo [diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), ivabradina, digoxina, nitratos, antiagregantes, anticoagulantes orales, estatinas y alopurinol], clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) previa al ingreso, en condiciones de estabilidad clínica, presencia de derrame pleural radiológico o edemas periféricos al ingreso,

2) Signos vitales: presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, temperatura, saturación arterial de oxígeno.

3) Datos electrocardiográficos: ritmo, bloqueo de rama, duración del QRS (ms)

4) Datos analíticos: hemograma [hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), volumen corpuscular medio (fl), ancho de distribución eritrocitaria (%) y recuento leucocitario total y diferencial (10×10^3 cels/ml)], química [urea (mg/dl), creatinina sérica (mg/dl), sodio mEq/L, potasio mEq/L y BNP (pg/ml) o N-terminal (Nt-proBNP) (pg/ml), CA 125 U/ml.

5) Datos ecocardiográficos: fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), diámetro de cavidades y grosor de paredes de ventrículo izquierdo.

6) Determinación de biomarcadores: Los niveles plasmáticos de CA125 se obtuvieron mediante técnicas de inmunoanálisis disponibles en el mercado (Elecsys CA125 II Ensayo de Roche Diagnostics).

4.5. Intervención

Todos los pacientes permanecieron en el brazo de tratamiento asignado hasta la muerte, pérdida de seguimiento o la finalización del ensayo (12 meses tras la randomización).

La atención hospitalaria durante el ingreso índice por ICA se llevó a cabo por el médico responsable de dicho ingreso, y de acuerdo con la práctica clínica habitual ⁵⁵. Los datos demográficos, clínicos y otros procedimientos y datos de laboratorio, incluyendo CA125, se registraron en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria al grupo de tratamiento activo o al de tratamiento estándar.

4.5.1. Estrategia guiada por la clínica

Los pacientes asignados aleatoriamente a este grupo recibieron tratamiento según lo establecido en las guías de práctica clínica vigentes ⁵⁵.

Para los pacientes con disfunción sistólica, la asistencia estándar incluyó:

- a) IECA salvo contraindicación; en caso de intolerancia, se pasó a un ARAII
- b) Bloqueadores beta a la máxima dosis tolerada
- c) Se consideró el empleo de antialdosterónicos para pacientes con FEVI <35%;

d) Ivabradina en pacientes con FEVI <35%, ritmo sinusal y frecuencia cardiaca >70 lpm;

e) tratamiento vasodilatador con hidralazina más dinitrato de isosorbide si los IECA o ARAII estaban contraindicados o se toleraron mal.

f) Se recomendó un antagonista de los receptores de la angiotensina II para los pacientes con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y FEVI <40% que continúan con síntomas a pesar de tratamiento óptimo con un IECA y un bloqueador beta, salvo que ya estuviese tomando un antialdosterónico.

Para los pacientes con IC y FEVI conservada, el tratamiento se centró en:

a) Tratar los signos y síntomas de retención de líquidos con diuréticos de asa,

b) Se fomentó el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de la angiotensina II, y

c) Se indicó un bloqueador beta o un antagonista del calcio (verapamil y/o diltiazem), en especial cuando la presión arterial era >130/80 mmHg o el paciente estaba en fibrilación auricular.

Para todos los pacientes asignados a este grupo, se realizó un ajuste de la dosis del diurético según los signos y síntomas de sobrecarga de líquidos. Pudo estar indicada la administración intravenosa ambulatoria de un diurético de asa en los casos de signos y síntomas atribuibles a la sobrecarga de líquidos persistente o que empeoró pese a la administración oral de dosis altas de un diurético de asa.

En estos pacientes se optó por no recomendar estatinas ni ácidos grasos polinsaturados omega-3, pero se permitió su empleo.

Otros tratamientos (digoxina, nitratos, anticoagulantes, antiarrítmicos, terapia de resincronización cardíaca, revascularización cardíaca, cirugía valvular cardíaca, trasplante de corazón e inotrópicos) se indicaron según lo establecido en las guías vigentes ^{17,55}.

Se recomendó la administración de hierro intravenoso a los pacientes con ferropenia (ferritina sérica <100µg/l, o 100-299µg/l cuando la saturación de transferrina fuera < 20%), hemoglobina de 95-135 g/l y en clase funcional III-IV de la NYHA. La dosis de hierro estuvo en consonancia con el cálculo del déficit total de hierro.

Las visitas preestablecidas se planificaron para realizarlas 1, 6 y 12 meses después de la asignación aleatoria. Se programaron otras visitas adicionales según el estado clínico del paciente y el criterio del médico responsable de cada paciente.

El CA125 se determinó en cada visita preestablecida, aunque no se disponía de los valores durante el ensayo. Los péptidos natriuréticos se determinaron también en estos pacientes y se dispuso de los resultados durante el ensayo, aunque no se establecieron recomendaciones terapéuticas específicas en función de los valores obtenidos.

4.5.2. Estrategia guiada por CA125

En este grupo se recomendó a los médicos responsables que optimizaran todas las medidas de tratamiento con el objetivo de mantener un valor de CA125 ≤ 35 U/ml, al tiempo que se pretendía minimizar los potenciales efectos secundarios. En general, todos los pacientes debían recibir tratamiento según lo establecido en las guías en cuanto al uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, bloqueadores beta, antialdosterónicos, ivabradina y otros tratamientos, como anticoagulantes, antiarrítmicos, digoxina, nitratos y fármacos vasoactivos, dispositivos e intervenciones quirúrgicas. De igual modo, los pacientes con IC y FEVI conservada debían recibir tratamiento según las recomendaciones estándares^{20,62}.

En general, en este grupo, la frecuencia de visitas para el seguimiento y el ajuste de los tratamientos descongestivos, las estatinas, el hierro intravenoso y los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 debían estar en función de la evolución de los valores de CA125.

El algoritmo propuesto se muestra en la tabla 5. La dosis recomendadas de los fármacos para el grupo de tratamiento activo se resume en la tabla 6.

Tabla 5. Algoritmo de tratamiento para el grupo guiado por CA125

Visita 0
<ul style="list-style-type: none">- Considerar el uso de estatinas en todos los pacientes, especialmente en dosis bajas- Considerar la prescripción de ácidos grasos poliinsaturados omega-3- Mantener la dosis de diurético de asa si hay estabilidad clínica. Considerar un aumento de la dosis de diurético de asa si persisten los síntomas y los signos de congestión
Visitas 1,2,3 y adicionales
<i>CA 125 vuelve a valores normales (≤ 35 U/ml):</i>
<ul style="list-style-type: none">- Considerar la reducción de la dosis de diurético de asa, especialmente para pacientes que reciben dosis de diuréticos elevadas (dosis equivalente de furosemida ≥ 120 mg/día)- Si no se han prescrito ya, recomendar la instauración o la continuación del tratamiento con estatinas y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 si se tolera bien
<i>CA 125 disminuye pero se mantiene > 35 U/ml:</i>
<ul style="list-style-type: none">- Considerar el mantenimiento de la dosis del diurético de asa o un aumento de la dosis si la actualmente prescrita de equivalente de furosemida es < 80mg/día- Volver a evaluar la situación clínica y el CA-125 en una visita adicional (2-8 semanas)- Considerar el aumento de la dosis de estatina- Considerar la prescripción de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 si no se han utilizado anteriormente- Considerar un ajuste al alza de la dosis de betabloqueantes y/o IECA y/o ARA-II, hasta la dosis máxima recomendada.- Considerar la adición de un antialdosterónico si no se administraba ya- Considerar la administración de hierro intravenoso si hay ferropenia

CA 125 aumenta durante el ensayo clínico

- Considerar un aumento de la dosis de diurético de asa y/o la adición de hidroclorotiazida 12.5-50 mg/día o clortalidona 12.5-50 mg/día y/o antagonistas de la aldosterona 12.5-50 mg/día
- Considerar la programación de nuevas visitas opcionales (1-4 semanas)
- Considerar la administración ambulatoria de furosemida intravenosa y/o el uso de técnicas de ultrafiltración
- Maximizar el tratamiento con estatina si es posible
- Considerar la prescripción/aumento de ácidos grasos poliinsaturados omega-3
- Considerar la administración de hierro intravenoso si hay ferropenia

Tabla 6. Dosis de fármacos recomendadas para el grupo de tratamiento activo

Fármaco	Dosis diaria recomendada (mg)
<i>Diuréticos</i>	
Furosemida	20-500
Torsemida	5-200
Hidroclorotiazida	12,5-50
Clortalidona	12,5-50
Epleronona	12,5-50
Espirinolactona	12,5-25
<i>Estatinas</i>	
Rosuvastatina	5-40
Atorvastatina	10-80
Simvastatina	10-40
Pravastatina	10-40
<i>Ácidos grasos poliinsaturados omega-3</i>	1000-2000

4.6. Tratamientos no relacionados con el ensayo

4.6.1. Tratamiento previo

Se registraron todos los tratamientos relevantes que recibieron los pacientes en los 30 días previos a las visita de cribado. Los fármacos (nombres genéricos), dosis, duración, y razones para la suspensión, cuando era aplicable, fueron registrados en el documento cuaderno de recogida de datos.

4.6.2. Tratamiento concomitante

4.6.2.1. Tratamiento permitido

-Analgésicos sin acción antiinflamatoria (como paracetamol con o sin codeína, dextropropoxifeno) podían utilizarse con prudencia. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) debían utilizarse con precaución y registrarse. La aspirina diaria estaba permitida si estaba indicada como protección cardiovascular.

-Toda la medicación para las comorbilidades agudas o crónicas estaba permitida.

-Las terapias físicas, herboristería u homeopatía estaban permitidas si se empezaron antes del reclutamiento.

-Los anticoagulantes estaban permitidos.

4.6.2.2. Tratamientos prohibidos

-Cualquier fármaco en investigación o biológicos estaban prohibidos durante el estudio.

4.7. Evaluación de la seguridad

Por el tipo de tratamiento comparado, consideramos que este estudio no conllevaba un riesgo significativo para el paciente. Se trataba de comparar una estrategia alternativa (terapia guiada por un biomarcador) con la estrategia estándar (terapia guiada por síntomas) utilizando recursos farmacológicos comúnmente utilizados en pacientes con enfermedad cardiovascular, especialmente en IC. No se utilizaron fármacos no aprobados para su uso en humanos.

La evaluación de la seguridad del paciente incluyó la evaluación y comparación de las tasas de incidencia acumulada de disfunción renal [tasa de filtración glomerular (FGe) <60 ml / min / m²], hipertransaminasemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, y elevación total de creatinina quinasa.

4.8. Definición y evaluación de los criterios de valoración

Todos los objetivos de valoración se verificaron por un supervisor clínico que no conocía la asignación de los tratamientos. El reingreso por ICA se definió como la hospitalización no planificada que requería una estancia superior a 24h y era causada por un agravamiento sustancial de signos y/o síntomas de IC que requerían nueva administración de tratamientos intravenosos para la IC, incluidos inotrópicos, diuréticos o vasodilatadores. El reingreso por todas las causas requirió una estancia hospitalaria de al menos 24 horas.

4.9. Cálculo del tamaño de la muestra

La determinación del tamaño de la muestra para este estudio partió del supuesto de una prueba bilateral con un nivel de significación alfa de 0.05. La magnitud del efecto para el objetivo principal se basó en los resultados previos del registro de ICA del Hospital Clínico Universitario de Valencia. En ese estudio piloto, 1702 pacientes ingresados de manera consecutiva en el hospital con un diagnóstico de ICA recibieron seguimiento respecto a los objetivos clínicos. Durante la hospitalización índice el 64.6% tenía cifras de CA125 >35 U/ml. En este registro, se asumió que los dos grupos de CA125 recibieron un tratamiento médico estándar y, por lo tanto, las diferencias halladas en los resultados no incluían el efecto de un tratamiento optimizado. La tasa del objetivo combinado de muerte por cualquier causa o reingreso por ICA hasta 1 año después del alta se estimó en el 42.8% del grupo con CA125 > 35 U/ml y el 32.6% del grupo con CA125 <35 U/ml, lo cual implicó una diferencia absoluta de la tasa del 10.4%. En consecuencia, era previsible que la optimización del tratamiento en el grupo con CA125 > 35 U/ml se tradujese en una reducción del 35% en el riesgo relativo de esta variable de valoración combinada. Así pues, usando una potencia estadística del 80% para detectar al menos esta diferencia a 1 año y con aleatorización en proporción 1:1, se estimó que serían necesarios 180 pacientes por cada grupo (n= 360 pacientes). El tamaño de la muestra total se aumentó hasta 378 pacientes (n= 189 en cada grupo) para tener en cuenta las posibles pérdidas en el seguimiento, que se supuso que serían alrededor del 5%.

4.10. Análisis estadístico

Todas las comparaciones se realizaron según el principio de intención de tratar. Las variables discretas se presentan como porcentajes y las continuas como media±desviación estándar o mediana (rango intercuartílico), según lo apropiado. Las frecuencias se presentan ajustadas por tiempo de seguimiento (número/personas por año de seguimiento). El seguimiento del paciente fue censurado en el momento de la muerte, nuevo diagnóstico de cáncer, cirugía valvular o intervención transcatóter. El análisis de tiempo hasta el primer evento se analizó mediante el método Kaplan-Meier y se utilizó la regresión de Cox para la estimación del riesgo atribuible a la estrategia guiada sobre la convencional. En caso de no cumplirse el supuesto de proporcionalidad, se programó la utilización alternativa del test no paramétrico [restricted mean survival time (RMST)] para evaluar la eficacia de ambas estrategias ⁶⁴.

Para el análisis longitudinal de los criterios de valoración combinados se utilizó la regresión binomial negativa y la diferencia de riesgo entre ambas estrategias estimadas mediante el cociente de incidencias de riesgo ⁶³. Según refiere Rogers JK et al, al sumatorio del número de hospitalizaciones que ocurren durante el seguimiento, se le suma la muerte como un evento más, si ésta ocurre fuera de una hospitalización ^{65,66}.

Se utilizaron dos enfoques metodológicos para el análisis de los criterios de valoración compuestos:

1. Análisis mediante el tiempo hasta el primer evento:

En el primer enfoque, que se basa en la manera tradicional de analizar los resultados de los ensayos clínicos, la diferencia entre los grupos de tratamiento se representó gráficamente con el método de Kaplan-Meier.

2. Análisis longitudinal:

Para tener en cuenta todos los ingresos repetidos, se realizó un análisis de regresión binomial negativa, en el que se comparó el riesgo de episodios adversos repetidos entre los dos grupos de tratamiento.

Para el criterio de valoración principal se realizó un análisis de subgrupos de pacientes definidos según la edad (>65, >70, >75 años), el sexo, la FEVI (>50%, >40%), la etiología, el estado inflamatorio (proteína C reactiva de alta sensibilidad), la insuficiencia renal, el valor del CA125 (por encima de la mediana) y los péptidos natriuréticos en situación basal (por encima de la mediana).

Todos los análisis se realizaron según el criterio de intención de tratar. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral <0.05 en todos los casos. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa informático Stata 13.1 y con el programa

5. Resultados

5. Resultados

5.1. Características basales

Se incluyeron 380 pacientes en este estudio. El diagrama de flujo del estudio viene representado en la figura 19.

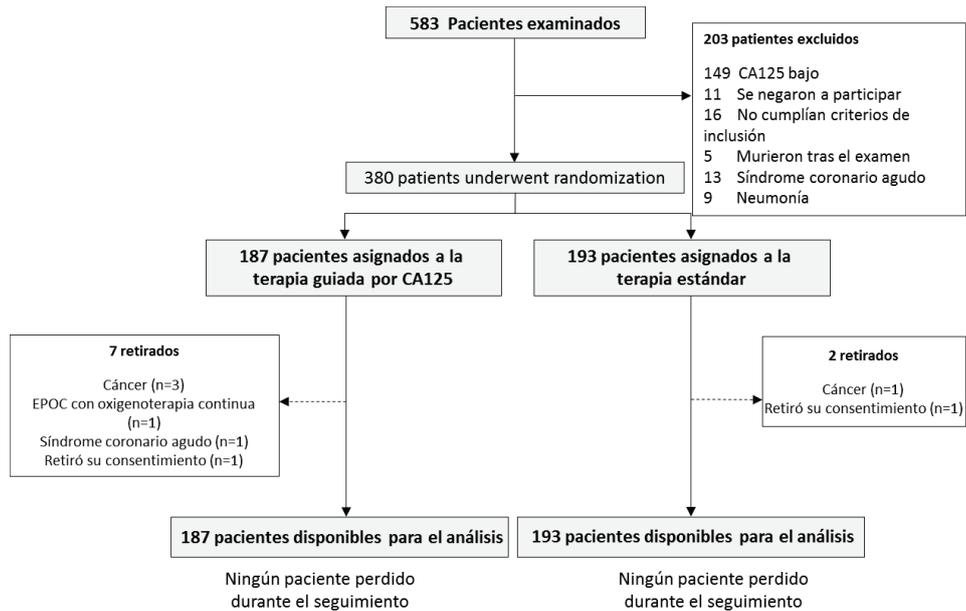


Figura 19. Diagrama de flujo del estudio

La edad media de la población estudiada fue de 74±11 años, el 43% eran mujeres y el 40,5% tenían FEVI >50%. Las características basales de los dos grupos de tratamiento se muestran en la tabla 7. No hubo diferencias relevantes entre las dos estrategias de tratamiento, con la excepción de una mayor proporción de hipertensión y diabetes mellitus en el brazo CA125-guiado.

Tabla 7. Características basales

Variab les	Terapia guiada por CA125 (n=187)	Terapia estándar (n=193)	P
<i>Datos demográficos</i>			
Edad, años	74 ± 11	73 ± 11	0.41
Hombre, n (%)	107 (57.2)	105 (54.4)	0.61
Peso, Kg	75.2 ± 17.3	75.7 ± 18.1	0.80
Índice de masa corporal, m/Kg ²	28.5 ± 5.1	28.7 ± 6.0	0.77
<i>Historial médico</i>			
Hipertensión, n (%)	167 (89.3)	158 (81.9)	0.042
Diabetes Mellitus, n (%)	100 (53.5)	82 (42.5)	0.040
Diabetes mellitus insulino-dependiente, n (%)	44 (23.5)	36 (18.5)	0.26
Fibrilación auricular, n (%)	110 (58.8)	114(59.1)	1.00
Enfermedad arterial coronaria, n(%)	61 (32.6)	61(31.6)	0.91
Infarto de miocardio, n (%)	45(24.1)	44 (22.8)	0.81
Ictus, n (%)	16 (8.6)	16 (8.3)	1.00
Arteriopatía periférica, n (%)	22 (11.8)	17 (8.9)	0.40
Historia previa de valvulopatía, n(%)	63(33.7)	73(37.8)	0.45
Enfermedad renal crónica, n (%)	71(38.0)	59 (30.6)	0.13
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	32 (17.1)	24 (12.4)	0.25
<i>Consumo tabaco y alcohol</i>			
Fumadores activos, n (%)	24 (12.8)	20 (10.4)	0.52
Exfumadores, n (%)	55 (29.6)	55 (28.5)	0.82

Consumo de alcohol, n (%)	12 (6.4)	15 (7.8)	0.69
Dispositivos médicos			
Marcapasos, n (%)	20 (10.7)	15 (7.8)	0.38
Desfibrilador automático implantable, n (%)	19 (10.2)	17 (8.8)	0.73
Marcapasos biventricular, n (%)	8 (4.3)	8 (4.1)	1.00
Exploración física			
Frecuencia cardíaca, lpm	79 ± 19	80 ± 19	0.52
Presión arterial sistólica, mmHg	127 ± 25	122 ± 22	0.06
Presión arterial diastólica, mmHg	68 ± 14	69 ± 14	0.62
Electrocardiograma y ecocardiografía			
QRS duración*, msec	100 (80, 130)	100 (80, 120)	0.59
FEVI, %	45.75 ± 16.75	44.74 ± 17.24	0.56
FEVI ≥50%, n (%)	73 (39.2)	78 (41.3)	0.75
Resultados de laboratorio			
Hemoglobina, g/dL	12.2 ± 1.9	12.4 ± 2.0	0.52
Sodio*, mEq/L	140 (137, 142)	141 (138, 143)	0.02
Potasio, mg/dL	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.3	0.31
Nitrógeno ureico en sangre*, mg/dL	60 (42,83)	55(40,80)	0.20
Creatinina*, mg/dL	1.20 (0.93, 1.51)	1.13 (0.94, 1.50)	0.56
CA125*, U/mL	103 (64, 174)	86 (55, 160)	0.12
BNP, pg/ml (n=61)	582 (321, 1010)	662 (448, 1154)	0.334
NT-proBNP*, pg/mL (n=319)	4570 (2259, 9849)	3773 (1949, 8192)	0.182

Los valores para las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar.

†Valores expresados como medianas (rango intercuartílico).

*p <0.005

5.2. Visitas de estudio e intervenciones terapéuticas

5.2.1. Visitas ambulatorias

Durante el curso del ensayo, el grupo asignado al brazo CA125 guiado tenía más visitas en comparación con los asignados al brazo de tratamiento convencional [5 (4-7) frente a 4 (4-6); $p = 0,015$, que se tradujo en un 6,58 vs. 5,71 visitas por personas-año, respectivamente; $p = 0,001$).

5.2.2. Beta-bloqueantes, IECA / ARA-II y antagonistas de los receptores de aldosterona

La mayoría de los pacientes en ambos brazos entraron en el estudio sobre los regímenes médicos basados en las guías (Tabla 8). No hubo diferencias en la proporción de prescripción entre ambas estrategias sobre el uso de betabloqueantes, IECA/ARAII y bloqueadores de los receptores de aldosterona al principio y al final del estudio. Tampoco hubo diferencias en las dosis recibidas ni en los ajustes de dosis que se realizaron durante el seguimiento.

En cuanto a los antagonistas de los receptores de aldosterona, hubo titulación de dosis al alza en los pacientes pertenecientes al brazo guiado por CA125 frente a los pacientes del grupo de tratamiento convencional (0,16 frente a 0,08 episodios/personas-año; $p=0,031$).

5.2.3. Diuréticos

-Diuréticos orales. No hubo diferencia en la proporción de pacientes que recibieron diuréticos de asa en la aleatorización ni al final del estudio. Del mismo modo, las medianas de dosis equivalentes de furosemida al inicio y al final del ensayo fueron similares en ambas estrategias de tratamiento (Tabla 8). Sin embargo, los pacientes CA125-guiados recibieron mayor número de ajuste de dosis (tanto al alza como a la baja). En cuanto a las dosis recibidas a lo largo del seguimiento, y estratificadas en base a los niveles de CA125, se aprecia cómo no se evidenciaron diferencias significativas entre ambas estrategias en casos con $CA125 < 35$ U/ml; sin embargo, las dosis de diuréticos de asa fueron superiores a lo largo de todo el seguimiento en casos donde el CA125 estaba elevado (Figura 20).

-Furosemida intravenosa ambulatoria. El porcentaje de pacientes y el número de veces en el que se administró furosemida intravenosa en el contexto de visitas ambulatorias fueron mayores para la estrategia CA125-guiada (21,4 vs. 10,9%, $p=0,008$ y 0,58 vs. 0,28 ajustes/persona-año; $p<0,001$, respectivamente). Estas diferencias fueron particularmente llamativas en aquellos sujetos con valores de CA125 elevado (Figura 20).

-Tiazidas/Clortalidona. No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias en el uso de tiazidas. (Tabla 8).

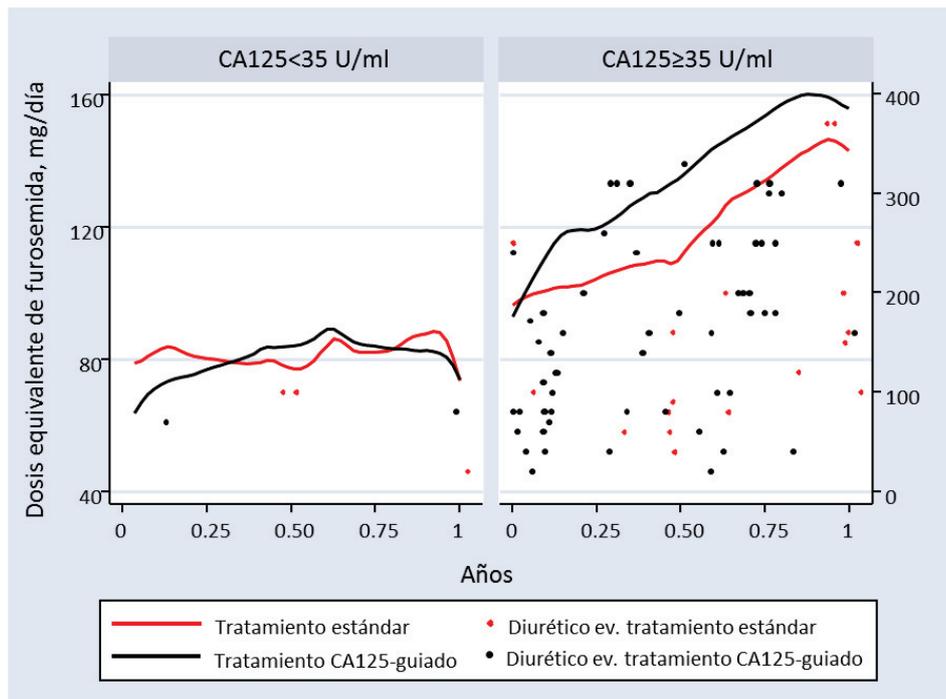


Figura 20. Dosis de diuréticos de asa de acuerdo al tipo de estrategia y a los niveles de CA125.

5.2.4. Estatinas

El tratamiento con estatinas se prescribió con mayor frecuencia en el grupo CA125 guiado en la visita de aleatorización (82,4 vs. 53,4%, $p < 0,001$), así como al final

del ensayo (78,1 vs. 41,5%, $p < 0,001$). Además, se observó más frecuentemente una disminución de la dosis de estatinas en el brazo de tratamiento estándar (Tabla 8).

5.2.5. Otros

Los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 se prescribieron en baja proporción en ambos brazos, pero con mayor frecuencia en el brazo activo. No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes tratados con ivabradina, o digoxina en la aleatorización y al final del ensayo (Tabla 8). Del mismo modo, no se registraron diferencias en cuanto a procedimientos de revascularización (3,9 vs. 4,2%, $p = 1,00$), reemplazo de válvula cardíaca (0,6 vs. 0,5%; $p = 1,00$), implantación de desfibrilador automático (2,8 vs. 6,3%, $p = 0,137$), terapia de resincronización cardíaca (1,7 vs. 1,1%; $p = 0,678$), ni utilización de técnicas de ultrafiltración (4,4 vs. 2,6%, $p = 0,405$).

Tabla 8. Tratamiento de acuerdo al tipo de estrategia terapéutica

	Terapia guiada por CA125 (n=187)	Terapia estándar (n=193)	IRR	P
<i>Diuréticos de asa</i>				
Randomización, n (%)	186 (99.5)	187 (96.9)		0.122
Final del ensayo, n (%)	180 (96.3)	184 (95.3)		0.800
Ajuste de dosis*	2.91	1.47	1.47	<0.001
Aumento de dosis*	1.30	0.83	1.57	<0.001
Descenso de dosis*	1.57	1.15	1.37	<0.001
<i>Furosemida SC/IV</i>				
Administración ambulatoria sc/iv, n (%)	40 (21.4)	21 (10.9)		0.008
Administración ambulatoria*	0.58	0.28	2.11	<0.001
<i>Hierro IV</i>				
Administración hierro iv, n (%)	40 (21.4)	23 (11.9)		0.019
Administración hierro iv*	0.60	0.23	2.59	<0.001
<i>Antagonistas de los receptores de la aldosterona</i>				
Randomización, n (%)	100 (53.5)	107 (55.4)		0.757
Final del ensayo, n (%)	102 (54.6)	102 (52.9)		0.758
≥50% dosis objetivo al inicio, n (%)	93 (94.9%)	98 (91.6%)		0.414
≥50% dosis objetivo al final del ensayo, n (%)	92 (92.0%)	90 (89.1%)		0.631
Ajuste de dosis*	0.32	0.22	1.50	0.051
Aumento de dosis*	0.16	0.08	2.01	0.031
Descenso de dosis*	0.17	0.14	1.21	0.485
<i>IECA/ARA-II</i>				
Randomización, n (%)	134 (71.7)	140 (72.5)		0.909
Final del ensayo, n (%)	141 (75.4)	143 (74.1)		0.814
≥50% dosis objetivo al inicio del ensayo, n (%)	44 (32.6)	45 (32.4)		1.000

≥50% dosis objetivo al final del ensayo, n (%)	43 (30.1)	52 (36.6)		0.260
Ajuste de dosis*	0.49	0.45	1.07	0.663
Aumento de dosis*	0.30	0.27	1.11	0.605
Descenso de dosis*	0.19	0.19	1.01	0.954
<i>Betabloqueantes</i>				
Randomización, n (%)	160 (85.6)	160 (82.9)		0.486
Final del ensayo, n (%)	157 (84.0)	154 (79.8)		0.352
≥50% dosis objetivo al inicio del ensayo, n (%)	89 (55.6%)	77 (48.1%)		0.218
≥50% dosis objetivo al final del ensayo, n (%)	91 (58.0%)	95 (62.1%)		0.488
Ajuste de dosis*	0.64	0.58	1.11	0.426
Aumento de dosis*	0.41	0.37	1.11	0.551
Descenso de dosis*	0.24	0.20	1.16	0.521
<i>Estatinas</i>				
Randomización, n (%)	154 (82.4)	103 (53.4)		<0.001
Final del ensayo, n (%)	146 (78.1)	80 (41.5)		<0.001
≥50% dosis objetivo al inicio del ensayo, n (%)	61 (39.6)	43 (41.8)		0.796
≥50% dosis objetivo al final del ensayo, n (%)	61 (42.1)	35 (43.8)		0.888
Ajuste de dosis*	0.12	0.14	0.80	0.467
Aumento de dosis*	0.02	0.01	2.09	0.423
Descenso de dosis*	0.06	0.13	0.48	0.040
<i>Diuréticos tiazídicos</i>				
Basal, n (%)	24 (12.8)	24 (12.4)		1.000
Final del ensayo, n (%)	47 (25.1)	50 (25.9)		0.907
Ajuste de dosis*	0.30	0.15	2.02	0.119
Incremento de dosis*	0.12	0.04	3.19	0.170
Descenso de dosis*	0.19	0.11	1.70	0.335
<i>Digoxina</i>				
Randomización, n (%)	19 (10.2)	16 (8.3)		0.596
Final del ensayo, n (%)	22 (11.8)	19 (9.8)		0.621

<i>Ivabradina</i>			
Randomización, n (%)	7 (3.7)	7 (3.6)	1.000
Final del ensayo, n (%)	13 (7.0)	17 (8.8)	0.570

†tasas por persona-año

*p <0.005

5.3. Criterio de valoración primario: compuesto de muerte y/o rehospitalización por ICA.

La terapia guiada por CA125 en comparación con la terapia estándar resultó en una reducción de la variable principal analizada como el tiempo hasta el primer evento [66 (35,3%) frente a 84 (43,5%)] o incluyendo en el análisis los eventos repetidos (80 vs. 164 eventos). En cuanto al tiempo hasta el primer evento, se observa como la estrategia CA125-guiada muestra una reducción significativa del tiempo hasta el primer evento con diferencias máximas observada durante los primeros 6 meses (Figura 21).

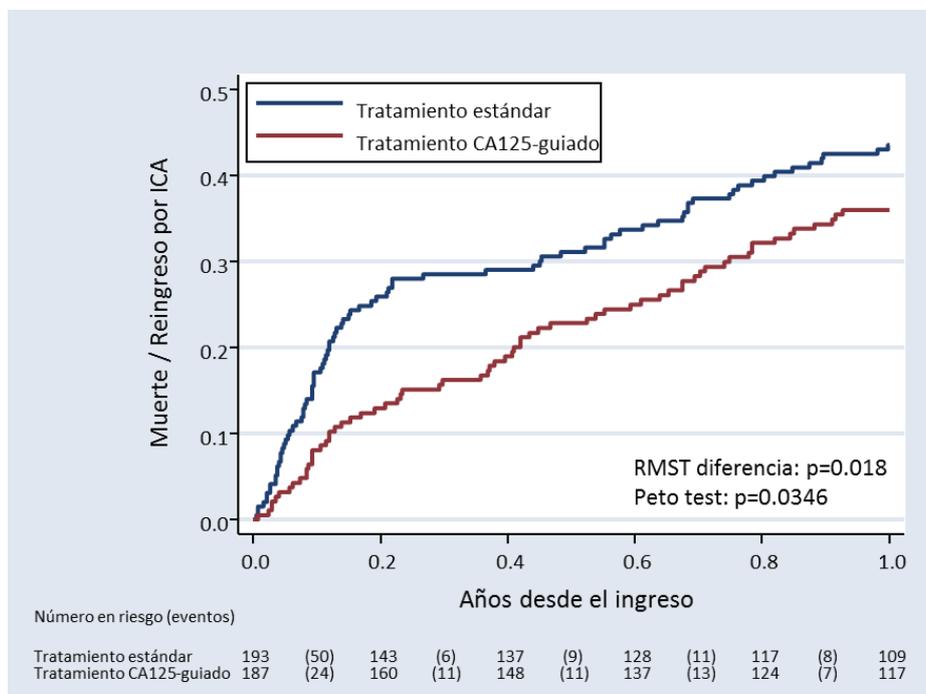


Figura 21. Muerte y reingreso por insuficiencia cardíaca aguda.
21. Objetivo compuesto Muerte/Rehospitalización por ICA

Cuando se analizó el criterio de valoración principal incluyendo todas las hospitalizaciones ocurridas durante el seguimiento se aprecia que el efecto beneficioso de la estrategia CA125-guiada es aún mayor. La figura 22 muestra como el número de hospitalizaciones repetidas se redujo sensiblemente, particularmente a expensas de aquellos pacientes que presentaron 2 o más hospitalizaciones durante el seguimiento (Figura 22).

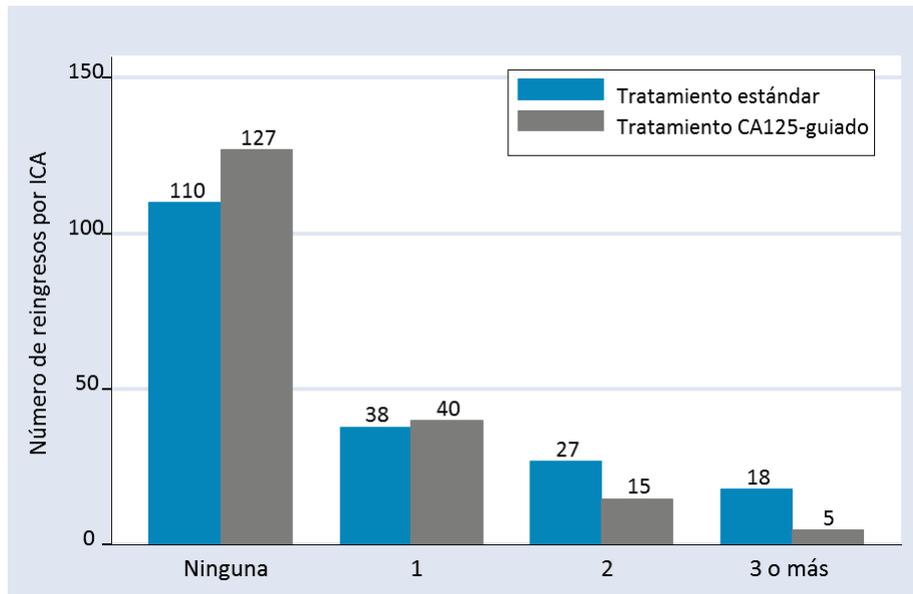


Figura 22. Efecto de ambas estrategias sobre las hospitalizaciones repetidas por ICA.

El análisis por subgrupos pre-especificados mostró que el efecto fue homogéneo en los subgrupos más importantes; no se encontraron diferencias entre el tratamiento y cualquiera de los subgrupos pre-especificados (Figura 23).

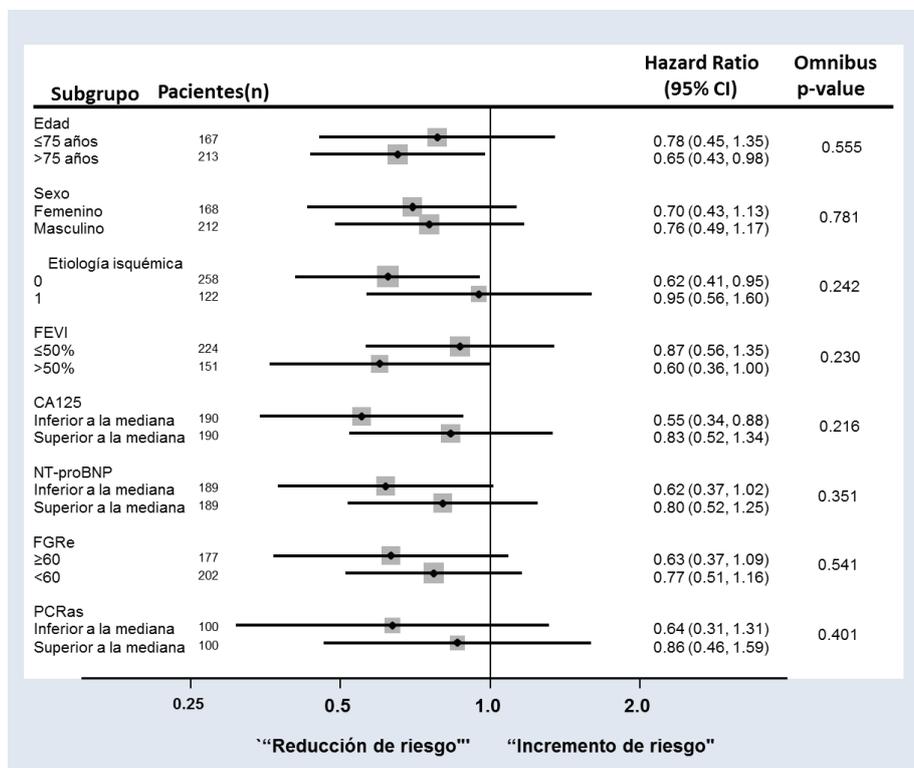


Figura 23. Análisis por subgrupos

5.4. Criterios de valoración secundarios

5.4.1. Mortalidad por todas las causas.

La diferencia en la tasa de mortalidad entre la terapia CA125-guiada y la terapia estándar no fue significativa: 31 (16,6%) frente a 35 (18,1%) eventos; RMST $p = 0,587$, respectivamente. (Figura 24).

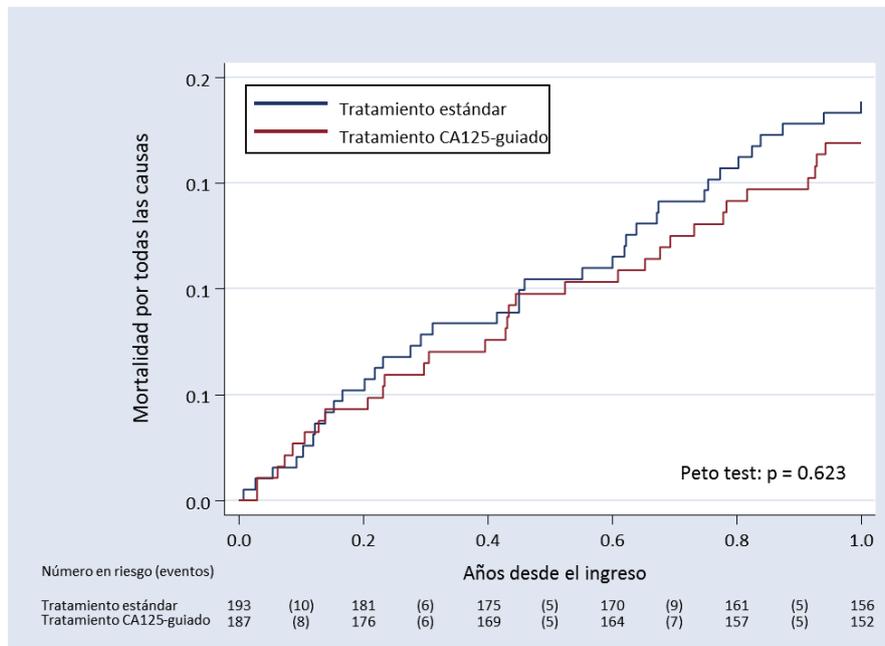


Figura 24. Mortalidad por todas las causas

5.4.2. Reingresos

El tratamiento guiado por CA125 se asoció con tasas significativamente más bajas para ambos tipos de rehospitalizaciones por ICA (0.41 vs 0.89 episodios / persona-año; $p < 0,001$) y por todas las causas de rehospitalizaciones (0,72 vs 1,14 episodios / persona-año; $p < 0,001$).

5.4.3. Criterio compuesto de muerte y / o cualquier rehospitalización.

Para este criterio de valoración, el número de eventos en la terapia CA125-guiada y la estándar fueron 81 (44,8%) frente a 96 (50,3%), sin diferencias significativas entre ambos brazos en el tiempo hasta el primer evento ($p = 0,135$) (Figura 25).

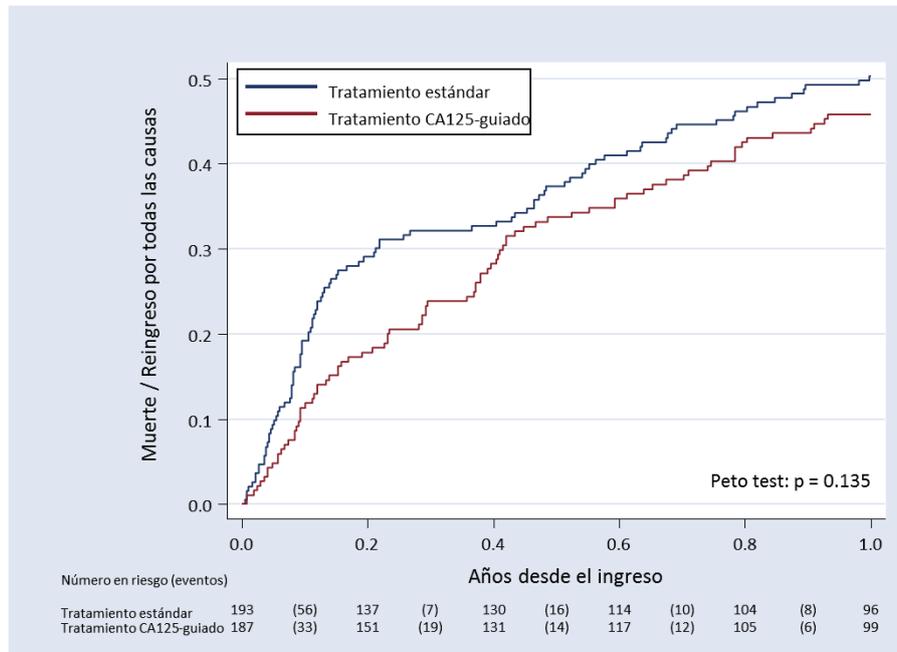


Figura 25. Criterio compuesto de muerte y / o cualquier rehospitalización.

Sin embargo, al analizar como criterio de valoración incluyendo eventos recurrentes, la terapia CA125 guiada mostró una marcada superioridad sobre la estándar (124 vs. 201) representado por una IRR (IC 95%) de 0,66 (0,45-0,97); $p = 0.033$] como se puede apreciar en la figura 26.

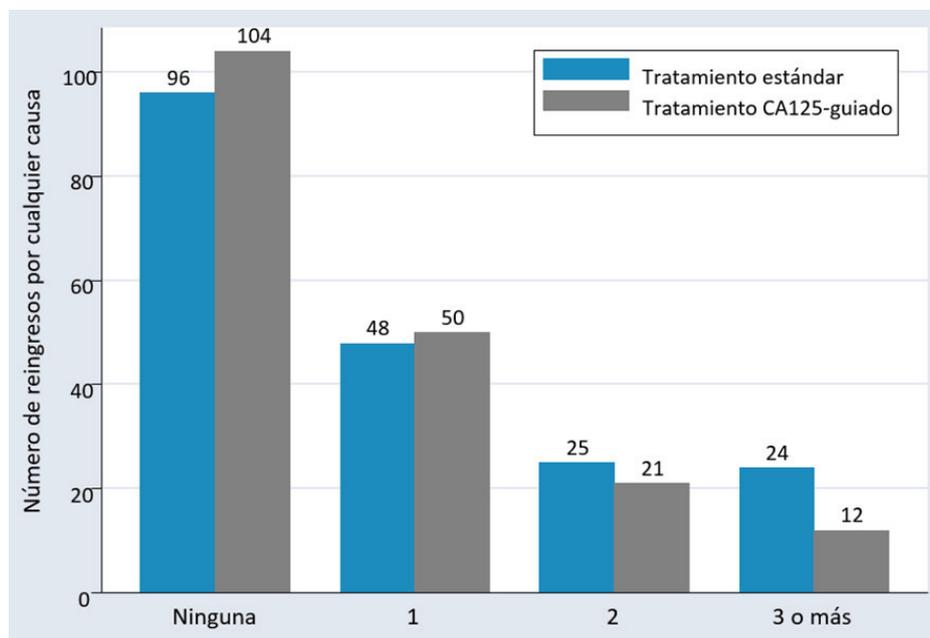


Figura 26. Número de reingresos por cualquier causa

5.4.4. Episodios de empeoramiento de la IC que no requieren hospitalización.

Los pacientes en el brazo de terapia CA125 guiada tenían menos visitas al servicio de urgencias por empeoramiento de la IC que no requirió hospitalización (con una duración de menos de 24 horas) en comparación con el grupo de terapia estándar (11,05 vs. 80,17%, $p=0,077$). Esta diferencia se vuelve significativa cuando se expresa como episodios/persona-año (0,17 vs 0,30 $p=0,008$).

5.4.5. Trayectorias de Biomarcadores.

Ambos biomarcadores, CA125 y NT-proBNP, mostraron una tendencia significativa hacia la disminución de los valores en el tiempo ($p < 0,001$ para ambos), siendo más notoria entre la aleatorización y la visita 1. A medida que nos acercamos al final del seguimiento, se observa como el porcentaje de mediciones de $CA125 < 35$ U/ml son mayores en el brazo CA125 guiado. (figuras 27 y 28)

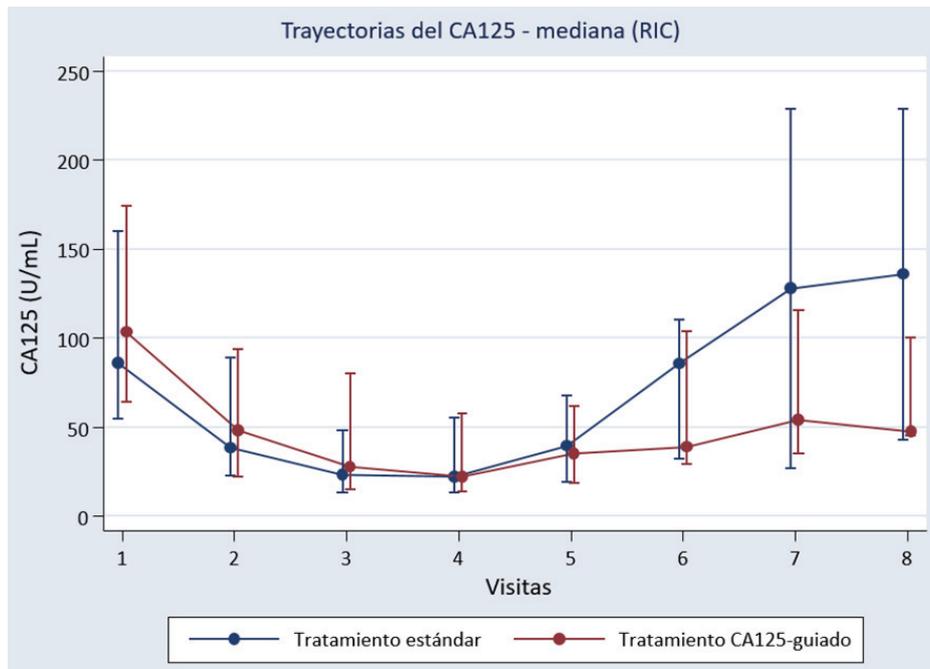


Figura 27. Trayectoria del CA125

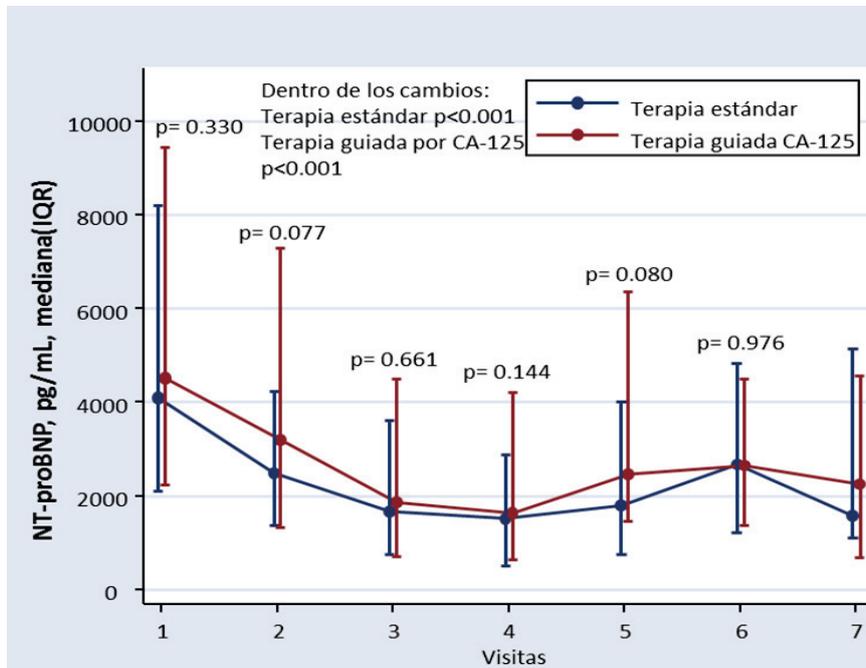


Figura 28. Trayectoria del NT-proBNP

5.5. Seguridad

La Tabla 10 resume los criterios de valoración de seguridad. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de hipertransaminasemia, hiperpotasemia e hipopotasemia. Sin embargo, se encontró una mayor frecuencia de FGE <60 min / ml / m² y aumento global de CK en el brazo CA125-guiado. No se encontraron diferencias significativas entre las estrategias en las tasas de hospitalizaciones por insuficiencia renal aguda (6 vs 3, $p = 0,504$), hiperpotasemia (1 vs 0, $p = 1,00$), e hipopotasemia (2 vs 1, $p = 1,00$), para el brazo de terapia estándar y el brazo de CA125 guiada, respectivamente. No se registraron ingresos por rhabdomiolisis.

Tabla 10. Seguridad

Variable	Tasas (por 1 persona-año)		IRR	† p
	Terapia estándar	Terapia guiada por CA125		
eGFR <60 ml/min/1.73 m ² , n (%)	1.39	1.72	1.24	< 0.001
Potasio ≤ 3.5 mEq/L	0.09	0.08	0.92	0.885
Potasio > 5 mEq/L	0.36	0.45	1.26	0.213
Sodio ≤ 135 mEq/L	0.23	0.17	0.76	0.157
Sodio > 150 mEq/L	0	0.005	NA	NA
Elevación CK >190 IU/L en hombres >170 IU/L en mujeres	0.02	0.04	2.32	0.020
Elevación AST >37 IU/L en hombres >31 IU/L en mujeres	0.31	0.28	0.91	0.349
Elevación ALT >37 IU/L en hombres >31 IU/L en mujeres	0.34	0.38	1.10	0.584

†Ajustado por centro

6. Discusión

6. Discusión

El riesgo de episodios adversos tras un episodio de ICA sigue siendo muy elevado, especialmente en los primeros meses tras el alta hospitalaria ^{67,68,70}. Aunque existen fármacos de contrastada eficacia para el tratamiento de la IC, la gran mayoría de ensayos han excluido pacientes con un episodio reciente de descompensación. De hecho, el tratamiento de la ICA aguda y de ese periodo vulnerable tras el alta, sigue siendo en gran medida empírico o incluso en muchas ocasiones controvertido ^{20,62}. Este hecho es particularmente válido para el empleo de diuréticos, donde no existe evidencia sólida que indique su óptima dosificación. Al mismo tiempo, la utilización de estatinas en IC es controvertida ^{20,62}. En este estudio, y basándonos en datos observacionales previos, hemos evaluado al papel del CA125 en plasma, un biomarcador subrogado de congestión e inflamación sistémica, en la optimización del tratamiento diurético y estatinas en pacientes con un episodio reciente de ICA y valores elevados de CA125.

En este ensayo clínico hemos hallado que después de una hospitalización por ICA, una estrategia terapéutica guiada por valores plasmáticos de CA125 llevó a un manejo terapéutico distinto y éste se asoció a una importante y significativa reducción de episodios adversos a un año de seguimiento en comparación con el manejo estándar.

Terapia guiada por biomarcadores

La mayor parte de la evidencia disponible recae en diversos estudios aleatorizados que se han centrado en el papel de los péptidos natriuréticos en el manejo de los pacientes con IC. Los resultados han sido heterogéneos y las actuales recomendaciones de práctica clínica no avalan el empleo de los péptidos natriuréticos para guiar la terapéutica. De hecho, las guías vigentes, tanto americana ⁷⁹ como europea ⁶², no recomiendan su aplicación sistemática (recomendación clase IIB). La heterogeneidad de resultados y la falta de consenso pueden deberse a las siguientes causas: a) no se ha identificado qué concentración plasmática se debe adoptar como objetivo óptimo; b) la existencia de factores de confusión frecuentes como la edad, función renal y peso, que influyen significativamente en los niveles de péptidos natriuréticos; c) la escasez de estudios amplios que hayan evaluado la utilidad clínica del tratamiento guiado por péptidos natriuréticos en pacientes dados de alta recientemente tras un episodio de ICA; y d) inconvenientes logísticos como el precio y la gran variabilidad en los valores plasmáticos de los péptidos natriuréticos debido a su corta vida media ^{72,76,77}.

Terapia guiada por CA125

Esta nueva estrategia se caracterizó por cambios terapéuticos significativos que se reflejaron en el aumento de la frecuencia de visitas ambulatorias, en el aumento de la

prescripción de estatinas y a una mayor titulación de fármacos diuréticos de asa y antagonistas de la aldosterona. Con este enfoque, se encontró una reducción significativa en el riesgo acumulado de reingresos por ICA ($\approx 50\%$), así como reingresos por todas las causas ($\approx 40\%$). Este efecto fue homogéneo en todos los subgrupos pre-especificados en el protocolo.

Más allá de ser el primer estudio que evalúa la utilidad clínica de CA125 como guía del tratamiento en la ICA, hay otras características importantes y consideraciones relativas a la población de estudio, terapias y la logística que merecen ser destacados.

En este ensayo, los participantes fueron seleccionados por los niveles plasmáticos de CA125. Mediante este abordaje seleccionamos de entrada a pacientes de alto riesgo de eventos clínicos adversos, al ser pacientes con una hospitalización reciente por ICA^{67,68,70}. Además, nuestros resultados pueden ser extrapolados a la mayoría de pacientes de la práctica clínica diaria, dado que la mayoría de los sujetos presentan valores elevados de CA125 durante una hospitalización por ICA^{41,70} y se han incluido pacientes en los que la evidencia terapéutica es escasa ya que están infrarrepresentados en los grandes ensayos clínicos, como aquellos sujetos con función sistólica preservada y elevado grado de comorbilidad.

Por otro lado, y al contrario que en otros ensayos de terapia guiada por otros biomarcadores, donde los cambios se limitaban principalmente a las terapias de eficacia de pronóstico,^{71,72} la terapia guiada por CA125 nos llevó a aumentar la frecuencia de las visitas ambulatorias, la prescripción de estatinas, y ajustes de dosis de diuréticos de

asa, dos grupos farmacológicos donde su indicación o su correcta utilización no están bien establecidos.

En relación al tratamiento diurético, es bien conocido que la sobrecarga de líquidos es una característica clave en la patogenia de la ICA. La sobrecarga de líquidos se ha evaluado tradicionalmente a través de síntomas, signos y otras herramientas clínicas como los péptidos natriuréticos, rayos X y mediciones invasivas de presiones. Sin embargo, ninguna de estas herramientas ha mostrado suficiente exactitud discriminativa para clasificar el grado de sobrecarga de líquidos en la práctica clínica^{10,12}. En la última década, el CA125, ha mostrado su utilidad para cuantificar el grado de sobrecarga de líquidos en pacientes con ICA.⁷⁰

En el presente estudio, pretendimos evaluar la eficacia de las mediciones seriadas de CA125 para titular el tratamiento diurético. Como se pudo observar en este ensayo, este tipo de estrategia llevó a que los clínicos modificaran, más que la clínica habitual, las dosis de diuréticos durante el seguimiento, un mayor número de administraciones ambulatorias de diuréticos de asa ambulatorias y una mayor titulación al alza de antagonistas de la aldosterona; hechos que en nuestra opinión, han sido claves en la reducción de ingresos recurrentes. De hecho, en el brazo CA125 guiado, los ajustes de los diuréticos de asa (ya sea titulando hacia arriba o hacia abajo) eran aproximadamente un 50% más frecuentes en comparación con el grupo control. Además, hasta el 21% de los pacientes en del grupo guiado por CA125, recibió la administración ambulatoria de furosemida intravenosa, que es un nuevo enfoque que ha

surgido recientemente como una estrategia económica orientada a reducir el riesgo de ingresos hospitalarios ⁷⁴. Creemos que la inercia en el manejo de diuréticos del asa, como ocurrió en el brazo de tratamiento estándar, es sólo el reflejo de la escasa sensibilidad y especificidad de la utilización de síntomas / signos tradicionales para la evaluación clínica de la sobrecarga hídrica ^{9,12,13}.

En cuanto al uso de estatinas, los beneficios basados en la evidencia sobre el uso de estos agentes en la IC es controvertido. De hecho, la mayor parte de la evidencia disponible no apoya su uso en IC ^{20,62,75}. Sin embargo, algunos datos sugieren una reducción de las tasas de reingresos en pacientes con IC y de actividad inflamatoria elevada ^{65,66}. En este ensayo se les prescribió estatinas en más del 80 % de los pacientes del brazo activo y la mayoría del tiempo en dosis bajas sin problemas de seguridad pertinentes. Es notable que, en ambas estrategias, el uso de BB, IECA/ARAII y otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos fue elevado y comparable entre ambos grupos. En general, su frecuencia se equiparó con el estándar recomendado por las guías clínicas.

Por último, hay una serie de ventajas logísticas relativas a este biomarcador que hace de su introducción en práctica clínica diaria algo más que factible.

1. Amplia disponibilidad
2. Mediciones estandarizadas.
3. Bajo coste. Su coste aproximado se encuentra alrededor de 2€.

4. Sus niveles no parecen verse influidos por el sexo, índice de masa corporal ni función renal.
5. Vida media prolongada: la vida media de este biomarcador está entre 5-12 días⁷⁰, así, sus cambios en el tiempo reflejan modificaciones sostenidas de los procesos fisiopatológicos subyacentes.

Limitaciones

Este ensayo no está exento de limitaciones. En primer lugar, como es habitual en el análisis de los resultados de un ensayo clínico aleatorio, nuestros resultados tienen generalización limitada. Los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con niveles bajos de CA125 no se incluyeron en este estudio. Sin embargo, estos pacientes suelen ser de bajo riesgo para el desarrollo de eventos adversos. En segundo lugar, e inherente al diseño, el estudio no fue ciego para el operador, y esto puede haber introducido algún sesgo. En tercer lugar, se trata de comparación de estrategias que implican diferentes actos terapéuticos (estrategia enfoque holístico), y por lo tanto, no es posible disecar con exactitud el efecto de cada componente del tratamiento. En cuarto lugar, también es posible que, en algunos casos, la trayectoria de CA125 podría haber sido influenciada por otras condiciones diferentes a la IC. La mayor parte del efecto de la estrategia guiada, se obtuvo a expensas de la reducción del riesgo de reingreso y no de mortalidad. Tal vez, es posible que tengamos que aumentar el tamaño de la muestra y la duración del ensayo, para detectar un efecto significativo sobre la mortalidad. Por último, la falta

de una determinación sistemática de los niveles de CA125 durante los episodios de reingresos por ICA, dificulta la evaluación del efecto preciso de los diferentes tratamientos sobre el nivel plasmático de este biomarcador.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

1. En pacientes con un episodio reciente de ICA y valores elevado de CA125, una estrategia guiada por los niveles de CA125 llevó a una mayor titulación de dosis de diuréticos de asa y antagonistas de la aldosterona. Esta estrategia también llevó a tratar a un mayor porcentaje de pacientes con estatinas.

2. Frente a un esquema de tratamiento convencional, la terapia guiada por CA125 se asoció a una reducción significativa del criterio de valoración principal de muerte y/o reingreso por ICA a 1 año de seguimiento. Este efecto se observó a expensas de la disminución del riesgo de reingresos por ICA.

3. La terapia guiada por CA125 también se asoció a una reducción significativa de los ingresos recurrentes y de visitas a urgencias.

4. El perfil de seguridad de la terapia guiada fue aceptable y en la mayoría de parámetros evaluados, comparable a la estrategia convencional.

8. Bibliografía

8. Bibliografía

1. Cowie MD, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, Jourdain P, Knight E, Massie B, Ponikowski P, López-sendón J. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC heart failure* 2014;1: 110-145.
2. Anguila Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J; PRICE Study Investigators. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9.
3. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(8):649–656.
4. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: Findings from acute decompensated heart failure national registry (adhere). *Am Heart J*. 2007;153:1021-1028.
5. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghide M, Greenberg BH, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: An analysis from the organized

program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (optimize-hf). *Am Heart J.* 2008;156:662-673.

6. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Fabbri G, Urso R, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors AA, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808-817.

7. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:315-22.

8. Chaney E, Shaw A. Pathophysiology of fluid retention in heart failure. *Contrib Nephrol* 2010;164:46-53.

9. Parrinello G, Torres D, Paterna S, di Pasquale P, Licata G. The pathophysiology of acute heart failure: the key role of fluid accumulation. *Am Heart J.* 2008; 156: e19.

10. Cotter G, Metra M, Milo-Cotter O, Dittrich HC, Gheorghide M. Fluid overload in acute heart failure--re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:165-169.

11. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: An essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006;119:S3-S10.
12. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, Dickstein K, Drazner MH, Fonarow GC, Jaarsma T, Jondeau G, Sendon JL, Mebazaa A, Metra M, Nieminen M, Pang PS, Seferovic P, Stevenson LW, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Anker SD, Rhodes A, McMurray JJ, Filippatos G. Assessing and grading congestion in acute heart failure: A scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the european society of cardiology and endorsed by the european society of intensive care medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:423-433.
13. Peacock WF, Soto KM. Current techniques of fluid status assessment. *Contrib nephrol.* 2010;164:128-42.
14. McDonald K. Monitoring fluid status at the outpatient level: the need for more precision. *Congest Heart Fail.* 2010;16 Suppl 1:S52-5.
15. Di Somma S, Navarin S, Giordano S, et al. The emerging role of biomarkers and bioimpedance in evaluating hydration status in patients with acute heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:2093-105.
16. Kono T, Suwa T, Hanada H, Hirota Y, Kawamura K. Clinical significance of normal cardiac silhouette in dilated cardiomyopathy. *Jap Circ.* 1992;56:353-59.

17. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol*. 1987Apr;148(4):681-3.
18. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: Observations from the impact-hf registry. *J Card Fail*. 2005; 11: 200-205.
19. Pimenta J, Paulo C, Mascarenhas J, Gomes A, Azevedo A, Rocha-Goncalves F, Bettencourt P. BNP at discharge in acute heart failure patients: Is it all about volemia? A study using impedance cardiography to assess fluid and hemodynamic status. *Int J Cardiol*. 2010 Nov 19;145(2):209-14.
20. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL. 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: 2388-2442.

21. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K. 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.
22. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:2168-2174.
23. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, Creaser JA, Stevenson LW. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class iv symptoms of heart failure. *Am Heart J*. 2000;140:840-847.
24. Colombo PC, Jorde UP. The active role of venous congestion in the pathophysiology of acute decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:5-8.
25. Núñez J, Miñana G, Santas E, Bertomeu-González V. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 May;68(5):426-35.

26. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical analysis part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1430-53.
27. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal Syndrome Type 1. Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep18; 60(12): 1031-42.
28. Perez BH, Gipson IK. Focus on molecules: Human mucin muc16. *Exp Eye Res*. 2008; 87:400-401.
29. Scholler N, Urban N. CA125 in ovarian cancer. *Biomark Med*. 2007;1:513-523.
30. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum ca-125 concentration. *J Surg Oncol*. 2000;75:264-265.
31. Turk HM, Pekdemir H, Buyukberber S, Sevinc A, Camci C, Kocabas R, Tarakcioglu M, Buyukberber NM. Serum ca 125 levels in patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. *Tumour Biol*. 2003;24:172-175.
32. Varol E, Ozaydin M, Dogan A, Kosar F. Tumour marker levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:840-843.
33. 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;8:270-274.

34. Turgut O, Tandogan I, Yilmaz MB, Gul I, Gurlek A. Ca125 levels among patients with advanced heart failure: An emerging independent predictor for survival. *Int J Cardiol.* 2010 Nov 5;145(1):71.
35. 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(3):547-8.
36. 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; 33:1935-42.
37. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: A prospective cohort study. *Lancet.* 1999;353:1838-1842.
38. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, Nodari S, Dei Cas L. 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;41:1805-1811.
39. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. Ca 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J.* 1999;137:1044-1049.
- 40.- Kouris NT, Zacharos ID, Kontogianni DD, Goranitou GS, Sifaki MD, Grassos HE, Kalkandi EM, Babalis DK. The significance of ca125 levels in patients with chronic

congestive heart failure. Correlation with clinical and echocardiographic parameters. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:199-203.

41. Nunez J, Sanchis J, Bodi V, Fonarow GC, Nunez E, Bertomeu-Gonzalez V, Minana G, Consuegra L, Bosch MJ, Carratala A, Chorro FJ, Llacer A. 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;31:1752-1763.

42. Monteiro S, Franco F, Costa S, Monteiro P, Vieira H, Coelho L, Oliveira L, Providencia LA. Prognostic value of ca125 in advanced heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2010;140:115-118.

43. Nunez J, Nunez E, Consuegra L, Sanchis J, Bodi V, Martinez-Brotos A, Bertomeu-Gonzalez V, Robles R, Bosch MJ, Facila L, Darmofal H, Llacer A. Carbohydrate antigen 125: An emerging prognostic risk factor in acute heart failure? *Heart.* 2007;93:716-721.

44. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Bodí V, Fonarow GC, Miñana G, Palau P, Bertomeu-González V, Carratalá A, Mainar L, Chorro FJ, Llàcer A. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2012 Aug 9;159(1):21-8.

45. Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, Labrousse F, Voitot H. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem*. 1999;45:1695-1707.
46. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-328.
47. Miñana G, Núñez J, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Chorro FJ, Llàcer A. Mediciones seriadas de antígeno carbohidrato 125 tras un ingreso por insuficiencia cardiaca aguda y riesgo de reingreso precoz. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:479-86.
48. Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, Bignotti T, Fiorina C, Vizzardi E, Dei Cas L. Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:57-61.
49. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Rodiger W. Fluctuations of tumor markers in heart failure patients pre and post heart transplantation. *Anticancer Res*. 1999;19:2531-2534.
50. Núñez J, Miñana G, González M, Garcia-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Chorro FJ, Llàcer A, Miguel A (2011) Antigen carbohydrate 125 in heart failure: not just a surrogate for serosal effusions? *Int J Cardiol* 146:473-4.
51. Núñez J, González M, Miñana G, Garcia-Ramón R, Sanchis J, Bodí V, Núñez E, Puchades MJ, Palau P, Merlos P, Llàcer A, Miguel A (2012) Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 14:540-8.

52. O'Donoghue M, Braunwald E. Natriuretic peptides in heart failure: Should therapy be guided by BNP levels? *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:13-20
53. Núñez J, Sanchis J, Núñez E, Fonarow GC, Bodí V, Bertomeu-González V, Miñana G, Palau P, Fácila L, Chorro FJ, Bertomeu-Martínez V, Llàcer A. Benefits of statin therapy based on plasma carbohydrate antigen 125 values following an admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2011 Dec;64(12):1100-8
54. McMurray JJ, Kjekshus J, Gullestad L, Dunselman P, Hjalmarson A, Wedel H, Lindberg M, Waagstein F, Grande P, Hradec J, Kamenský G, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Ranjith N, Wikstrand J; 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.
55. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E; Heart Failure Clinical Research Network Investigators (2009) Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2:56-62.
56. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC (2009) Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 97:1759–1764.
57. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, Gheorghiane M, Allman RM, Meleth S, Bourge RC (2006) Heart failure, chronic

diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 27:1431–1439.

58. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, LeWinter MM, Deswal A, Rouleau JL, Ofili EO, Anstrom KJ, Hernandez AF, McNulty SE, Velazquez EJ, Kfoury AG, Chen HH, Givertz MM, Semigran MJ, Bart BA, Mascette AM, Braunwald E, O'Connor CM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):797-805.

59. Núñez J, Núñez E, Miñana G, et al. Differential mortality association of loop diuretic dosage according to blood urea nitrogen and carbohydrate antigen 125 following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 974-84.

60. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH (2009) Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53:589–596.

61. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, Lip GY, Gaze D, Collinson PO, Hillege HL, van Oeveren W, Voors AA, van Veldhuisen DJ (2011) Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol* 57:2233–2241.

62. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.

63. Núñez J, Merlos P, Fácila L, et al. Prognostic Effect of Carbohydrate Antigen 125-guided Therapy in Patients Recently Discharged for Acute Heart Failure (CHANCE-HF). Study Design. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 121-8.

64. Royston P, Parmar MK. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med* 2011; 30: 2409-21.

65. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 33-40.

66. Rogers JK, Jhund PS, Perez A-C, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014; 2: 289-97.

67. Dharmarajan K, Hsieh AF, Kulkarni VT, et al. Trajectories of risk after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ* 2015;350: h411.

68. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1123-33.
69. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, Hammill BG, Heidenreich PA, Yancy CW, Peterson ED, Curtis LH. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010;303:1716-1722.
70. Núñez J, Miñana G, Núñez E, Chorro FJ, Bodí V, Sanchis J. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev* 2014;19:575-84.
71. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP. Bnp-guided vs symptom-guided heart failure therapy: The trial of intensified vs standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (time-chf) randomized trial. *JAMA*. 2009;301:383-392
72. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014; 35: 16-24.
73. Núñez J, Núñez E, Sanchis J, Bodí V, Fonarow GC, Miñana G, Palau P, Bertomeu-González V, Carratalá A, Mainar L, Chorro FJ, Llàcer A. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159:21-8.

74. Makadia S, Simmons T, Augustine S, et al. The diuresis clinic: a new paradigm for the treatment of mild decompensated heart failure. *Am J Med* 2015; 128: 527-31.
75. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-30.
76. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, Leosco D, Perrone-Filardi P. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e58287
77. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-HF) randomized trial. *JAMA*. 2009;301:383-92.
78. Alibay Y, Schmitt C, Beauchet A, et al. Non-radioimmuno-metric NT-ProBNP and BNP assays: impact of diluent, age, gender, BMI. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005;63:43-9.
79. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239