

# Insuficiencia Cardíaca y Dislipidemias: Rol actual de las Estatinas

Mario O. Speranza Sánchez

Cardiólogo, Director de la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Clínica Bíblica, San José, Costa Rica. Tel: +(506) 2522-1000, ext: 2075-2076. Fax: +(506) 2256-8105; sacagce@ice.co.cr

## RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es parte de la progresión de las enfermedades cardiovasculares que se inician tempranamente con la aparición de factores de riesgo y evolucionan a través del continuo cardiovascular, hasta desencadenar en daño orgánico irreversible y la muerte. La intervención terapéutica con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) ha demostrado reducir la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con dislipidemia o enfermedad arterial coronaria. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, los beneficios sobre la morbimortalidad que arrojaron estudios iniciales observacionales, retrospectivos y análisis *post-hoc* de ensayos aleatorizados pequeños han sido cuestionados, a la luz de los resultados de investigaciones recientes de gran tamaño, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En esta revisión se analizan algunos de estos estudios y se intenta dar respuesta a las controversias generadas, con algunas recomendaciones finales.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca – Estatinas.

## ABSTRACT

### Heart failure and dyslipidemia: the role of statins

Heart failure is part of the progression of heart diseases in the cardiovascular continuum. The treatment with the HMG-CoA inhibitors (statins) has shown benefit in reducing mortality and morbidity in patients with dyslipidemia and coronary artery disease. In addition, in patients with heart failure, benefit of statins has also been reported but only in observational, retrospective and post-hoc analysis of small randomized trials. Recently, with new data available from randomized, double-blind, placebo-controlled trials with thousands of patients, statin therapy failed to show any beneficial effect on outcome in heart failure patients despite significant reductions in low-density lipoprotein and high sensitivity C-reactive protein. In this review, we discuss unresolved issues and recent findings regarding the use of statins in heart failure.

**Key words:** heart failure, statins.

La cardiopatía isquémica y el infarto del miocardio son las causas predominantes de insuficiencia cardíaca entre los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Cada año, millones de personas en el mundo son hospitalizadas por presentar un primer episodio de infarto agudo al miocardio o un infarto recurrente. Aproximadamente el 14% de las personas que sufren un ataque cardíaco desarrollarán insuficiencia cardíaca en los siguientes 5 años y esta cifra se eleva al 22%, 10 años después<sup>1</sup>.

Tres estudios han mostrado de manera consistente que el uso de estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia pueden disminuir la incidencia de insuficiencia cardíaca. El *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S) aleatorizó pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida, a recibir simvastatina o placebo<sup>2</sup>. A los 5 años de seguimiento, el riesgo relativo de desarrollar insuficiencia cardíaca se redujo un 19% (NNT=50)<sup>3</sup>. De igual manera, en el estudio CARE (*Cholesterol And Recurrent Events*)<sup>4</sup> se encontró que

el tratar pacientes con historia de infarto del miocardio y edades entre 65 y 75 años con pravastatina, redujo la probabilidad a 5 años de padecer insuficiencia cardíaca en un 23% (NNT=31). La reducción en la incidencia de falla cardíaca en el estudio LIPID (*Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*)<sup>5</sup> fue de un 20% para los que recibieron pravastatina, comparada con placebo (NNT=500).

La capacidad de prevenir insuficiencia cardíaca al tratar las anomalías en los lípidos no es exclusiva de las estatinas. El estudio VAHIT (*Veteran's Affairs Cooperative Studies Program High Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Intervention Trial*)<sup>6</sup> enroló pacientes con enfermedad coronaria conocida, niveles bajos de colesterol HDL y de colesterol LDL, que fueron aleatorizados a recibir gemfibrozilo o placebo. La incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue un 13.3% para el grupo placebo y del 10.6% para los tratados con gemfibrozilo, lo que significó una reducción del riesgo relativo estadísticamente significativa, del 22%. En contraste con la hipertensión

arterial, donde el tratamiento reduce la incidencia de falla cardíaca más allá de la reducción de los eventos coronarios agudos, la reducción del riesgo relativo de presentar insuficiencia cardíaca demostrada en los estudios antes mencionados, fue similar a la reducción de la incidencia de infarto de miocardio; esto sugiere que la incidencia de falla cardíaca se redujo por la prevención de eventos coronarios recurrentes, más que a un efecto o mecanismo directo<sup>1</sup>.

La disfunción endotelial en las arterias coronarias y periféricas ha sido demostrada en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y parece estar asociada a implicaciones funcionales, con una disponibilidad reducida de óxido nítrico a nivel endotelial. Fischer et al<sup>7</sup>, estudiaron 67 pacientes consecutivos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional II-III, en quienes se evaluó la función endotelial mediante la valoración de la vasodilatación mediada por el endotelio en la arteria radial con ultrasonido de alta resolución; identificaron dos grupos, dependiendo del porcentaje de respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio y fueron seguidos por un promedio de 46 meses. El estudio demostró que a mayor respuesta vasodilatadora, mejor evolución, siendo esta, un predictor independiente de muerte cardíaca y hospitalización; datos consistentes con la noción de que el óxido nítrico derivado del endotelio puede jugar un rol protector en la insuficiencia cardíaca. Los efectos adicionales que poseen las estatinas estarían relacionados a estos hallazgos, los cuales son adicionales a la reducción del colesterol LDL en el plasma (**cuadro 1**).

El rol potencial de las estatinas en la insuficiencia cardíaca ha sido examinado en varios trabajos de investigación en condiciones clínicas y experimentales; la mayoría de ellos observacionales, análisis *post-hoc* de estudios randomizados y otros no randomizados, lo que ha creado una importante expectativa por estudios de mayor envergadura y aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo<sup>8,10</sup>. El estudio CORONA (*the COntrolled Rosuvastatin Multi-national Trial in Heart Failure*), aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo, efectuado en varios países, evaluó los efectos de la rosuvastatina en

5011 pacientes con insuficiencia cardíaca, con edades iguales o mayores a 60 años, con insuficiencia cardíaca crónica por disfunción sistólica sintomática, con fracción de eyección igual o menor al 35% de etiología isquémica y clase funcional II-IV de la NYHA, quienes recibieron tratamiento estándar óptimo, excluyendo drogas con efecto hipolipemiante. Fueron aleatorizados a recibir rosuvastatina 10 mg o placebo, seguidos para evaluar la aparición de eventos cardiovasculares y sobrevivió por 5 años. El objetivo compuesto primario fue muerte de causa cardiovascular, infarto del miocardio no fatal y accidente vascular cerebral no fatal; el secundario incluyó muerte de cualquier causa, cualquier evento coronario y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Como era de esperar, la rosuvastatina fue superior al placebo en la reducción del colesterol LDL y la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, con un valor de  $p < 0.0001$  para ambos objetivos, a favor de la primera. Luego de un promedio de 32.8 meses de seguimiento, el objetivo final primario ocurrió en 692 pacientes en el grupo con rosuvastatina y en 732 pacientes en el grupo con placebo (IC 0.83-1.02;  $p=0.12$ ); 728 pacientes tratados con rosuvastatina y 759 tratados con placebo murieron (IC 0.86-1.05;  $p=0.31$ ). Hubieron menos hospitalizaciones de causa cardiovascular en el grupo rosuvastatina (2193) que en grupo placebo (2564) ( $p=0.001$ ). Además, no hubieron episodios excesivos de compromiso muscular u otros eventos adversos en el grupo rosuvastatina. Se concluyó así, que la rosuvastatina no redujo el punto final primario o las muertes de cualquier causa en pacientes mayores con insuficiencia cardíaca sistólica; aunque la droga sí redujo de manera significativa las hospitalizaciones de causa cardiovascular y no presentó problemas de seguridad<sup>9</sup>.

El otro estudio importante, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, es el del *Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio-Heart Failure (GISSI-HF)*, realizado en 31 hospitales de Italia. Comparó los efectos de la rosuvastatina 10 mg diarios y del aceite de pescado (ácidos grasos poliinsaturados, PUFA) contra placebo, sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes mayores de 18 años, con insuficiencia cardíaca de cualquier

#### Cuadro N.º 1

Efectos adicionales de las Estatinas

Función endotelial: reversionen la disfunción endotelial por aumento de la enzima óxido nítrico sintetasa y del óxido nítrico.

Estabilización de la placa aterosclerótica por disminución de la actividad de los macrófagos y las metaloproteinasas.

Inhibición de la oxidación de LDL-C.

Efectos sobre el crecimiento de células del músculo liso vascular.

Inhibición plaquetaria y antitrombosis.

Disminuyen la adhesividad plaquetaria.

Efectos sobre los factores de coagulación.

Factor tisular: disminuye el fibrinógeno, PCR-Us, PAI-1/Lp(a), efectos sobre la viscosidad de la sangre y el flujo.

Efectos en la presión arterial: disminuyen la endotelina y receptores AT-1 de la angiotensina II.

Reducen la lesión por reperfusión por isquemia (cardíaca y cerebral).

Aumentan la angiogénesis.

Pueden mejorar la función ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen no isquémico.

Recopilado de Rosensen R. et al. JAMA. 1998; 279: 1643-1650; Gotto AM et al. Curr. Opin Lipidology. 2001; 12: 391-394; Maron DJ et al. Circulación. 2000; 101: 207-213; White CM. J. Clin. Pharmacol. 1999; 39: 111-118. James K. Liao Circulation July 28, 2003.

etiología, en clase funcional III-IV, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Un total de 4631 pacientes fueron seguidos por un promedio de 3.9 años (2314 con rosuvastatina y 2317 con placebo); 657 (29%) pacientes murieron por cualquier causa en el grupo rosuvastatina y 644 (28%) en el grupo placebo (IC 0.89-1.2,  $p=0.94$ ); 1305 (57%) pacientes en el grupo rosuvastatina y 1283 (56%) en el grupo placebo murieron o fueron hospitalizados por causas cardiovasculares (IC 0.90-1.11,  $p=0.9$ ). En ambos grupos, los desórdenes gastrointestinales fueron el evento adverso más frecuente, 1% para rosuvastatina y 2% para placebo<sup>10</sup>.

En un subestudio del GISSI-HF trial<sup>11</sup>, presentado en la reunión anual del Colegio Americano de Cardiología en marzo de 2010, se evaluó de manera prospectiva y aleatorizada si los PUFA o la rosuvastatina podían mejorar la función ventricular de estos pacientes; 595 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en clase funcional II-IV ya medicados de manera óptima según los estándares actuales, fueron seguidos con ecocardiografía a los 1, 2 y 3 años, para evaluar la función ventricular y dimensiones del ventrículo izquierdo. Los pacientes que recibieron PUFA, mejoraron sus parámetros de función ventricular (pero no las dimensiones del ventrículo izquierdo) de manera discreta pero significativa, en relación al grupo placebo. Los que recibieron rosuvastatina, no mostraron cambios significativos en la función o los diámetros ventriculares. Asimismo, en el estudio *Rosuvastatin Impact on Ventricular Remodelling Lipids and Cytokines* (UNIVERSE)<sup>12</sup>, de origen Australiano, se evaluó los efectos de la rosuvastatina sobre el remodelado cardíaco en pacientes con falla cardíaca. Se concluyó que altas dosis de rosuvastatina, no fueron favorables para modificar el remodelado del ventrículo izquierdo ni los marcadores de inflamación.

Recientemente, en un metaanálisis de diez estudios, incluyendo un total de 10.192 pacientes, con un seguimiento de 3 a 37 meses, de los cuales 3 fueron aleatorizados con rosuvastatina, 1 con simvastatina y 6 con atorvastatina, se evidenció que las estatinas no afectan la mortalidad total o cardiovascular, pero disminuyen significativamente la hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca durante el seguimiento. Además, los análisis *post-hoc* mostraron heterogeneidad entre las diferentes estatinas: con el uso de atorvastatina se observó disminución de la mortalidad total y la hospitalización por insuficiencia cardíaca de manera significativa y el uso de atorvastatina y simvastatina condujo a una significativa mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, beneficios que no se observaron en los estudios randomizados con rosuvastatina<sup>13</sup>. Sin embargo, si se observa con más detalle este metaanálisis, se pone en evidencia que los estudios en los que se utilizó atorvastatina, eran de reducido número de pacientes (menos de 120), no eran ciegos y fueron realizados en un solo centro médico; y en el que se usó simvastatina, solo se incluyó 51 pacientes. En los estudios que utilizaron rosuvastatina, en 2 de los 3 estudios se incluyeron 5011 y 4574 pacientes respectivamente, de manera multicéntrica, doble ciego y controlados con placebo; esto llevó a los investigadores a recomendar cautela en la interpretación de los resultados que puedan generar hipótesis en cuanto a la diferencia entre las diferentes estatinas. Por su parte, el Dr. Mouhannad Sadek, del Instituto de Cardiología de la Universidad de Ottawa en Canadá, ese mismo año en un artículo titulado "El rol de las estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica", luego de analizar las fortalezas y debilidades de las estatinas y los

estudios clínicos retrospectivos y prospectivos más importantes, comentó que a la luz de la evidencia disponible, las estatinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática sin tomar en cuenta su etiología; dió como posible explicación, que los beneficios en la sobrevida al usar estos medicamentos, se presentan en la prevención de la progresión de la enfermedad coronaria y que una vez que se desarrolla daño cardíaco irreversible con la aparición de insuficiencia cardíaca, ya es muy tarde para iniciar el tratamiento con estatinas. Además, tal como se demostró en los estudios CORONA y GISSI-HF, la enfermedad coronaria no contribuye significativamente a la causa de muerte en la población con insuficiencia cardíaca avanzada, por lo que es poco probable que las estatinas mejoren la sobrevida en este contexto<sup>14</sup>.

Es conocido que los niveles elevados de PCR ultrasensible, un biomarcador de inflamación, están asociados con eventos vasculares futuros y a un incremento en el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca<sup>15-17</sup>. El estudio JÚPITER, enroló hombres y mujeres mayores de 50 y 60 años respectivamente, sin historia de enfermedad cardiovascular, con colesterol LDL menor de 130 mg/dl y una PCR ultrasensible mayor o igual a 2 mg/L. Los pacientes fueron aleatorizados a rosuvastatina 20 mg diarios o placebo y fueron seguidos por 1.9 años. La rosuvastatina redujo un 50% los niveles de colesterol LDL (desde un basal promedio de 108 mg/dL) y un 37% los niveles de PCR ultra sensible (desde un basal de 4.2 mg/dL). Hubo una significativa reducción en el punto final primario (primer evento cardiovascular mayor, definido como infarto del miocardio no fatal, accidente vascular cerebral no fatal, hospitalización por angina inestable, un procedimiento de revascularización arterial o muerte de causa cardiovascular confirmada) con una reducción de riesgo de 0.56<sup>18</sup>. En los estudios CORONA y GISSI-HF, la rosuvastatina en dosis de 10 mg disminuyó la PCR ultrasensible entre 16 y 37% (desde un basal de 2.7 y 3.1 mg/L, respectivamente). A pesar de la disminución significativa en la PCR, no se observó el mismo beneficio obtenido en el estudio JUPITER, en población con insuficiencia cardíaca. Así, una reducción en la PCR ultrasensible después del desarrollo de insuficiencia cardíaca, podría no ser beneficiosa a largo plazo; mientras que sí lo es como medida preventiva. Con otras estatinas, la mayoría de los estudios de pequeño tamaño de pacientes con insuficiencia cardíaca han mostrado varios efectos biológicos y clínicos. Se ha reportado efectos antiremodelado, asociados con mejoría de la función ventricular, reducción de marcadores inflamatorios circulantes, mejoría en la función endotelial y una posible actividad antiarrítmica. Los investigadores también han reportado algunas reducciones en los puntos "duros", pero el pequeño número de pacientes de estos estudios previene cualquier conclusión confiable<sup>10</sup>.

Para ampliar la visión sobre el tema, se debe mencionar que existen datos conflictivos sobre el rol del colesterol LDL como predictor pronóstico adverso en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. En un estudio reciente, donde se analizaron los niveles basales de colesterol LDL y la evolución clínica, se hace una advertencia sobre sus bajos niveles<sup>19</sup>. Los investigadores estudiaron 297 pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (clase funcional 2.8, en promedio), a quienes siguieron por 3.7 años y de los cuales, el 37% murió durante

el seguimiento. Los pacientes se dividieron en grupos dependiendo del nivel de LDL en plasma:  $\leq 89$ ,  $>89$  a  $\leq 115$  y  $> 115$  mg/dL. Los pacientes con los niveles más altos de LDL tuvieron la mejor evolución y aquellos con los más bajos, la mayor mortalidad; en particular, los que estaban siendo tratados con estatinas, originando la pregunta sobre la necesidad del tratamiento agresivo para bajar el LDL colesterol una vez que se ha desarrollado la insuficiencia cardíaca, sin importar la causa<sup>19</sup>. Estas observaciones son de considerable interés en vista que las guías actuales sugieren que en pacientes con disfunción sistólica debido a enfermedad arterial coronaria, el manejo terapéutico está orientado a bajar agresivamente el LDL colesterol<sup>20</sup>. Como el diseño de los estudios CORONA y GISSI-HF estuvo basado en la selección de pacientes y el momento de la intervención terapéutica, más que en la progresión de la enfermedad arterial coronaria, no debería sorprender la falta de respuesta favorable, a diferencia de los otros estudios con estatinas, más tempranos y no aleatorizados, en los cuales sí hubo un claro beneficio a favor de la intervención. La introducción del tratamiento con estatinas a los pacientes con insuficiencia cardíaca, debería iniciarse en etapas tempranas, cuando la enfermedad coronaria es recién diagnosticada (etapa A) o cuando la disfunción miocárdica está presente pero, antes de la aparición de insuficiencia cardíaca clínica (etapa B) o cuando la insuficiencia cardíaca está presente, pero antes de su progresión a etapas avanzadas (etapa C)<sup>21</sup>. Los biomarcadores, tales como el péptido natriurético tipo B y la PCR ultrasensible podrían ayudar a identificar a los pacientes que se beneficiarían del uso de estatinas<sup>22</sup>. La prevención de la progresión de la enfermedad, más que revertir una condición avanzada, es la clave para mejorar el pronóstico en donde la insuficiencia cardíaca es el punto final a evitar, más bien que un criterio a incluir.

## EN RESUMEN

1. El tratamiento con estatinas tiene un rol establecido en la prevención de eventos adversos cardiovasculares, incluyendo el desarrollo de nuevos casos de insuficiencia cardíaca.
2. Varios análisis *post-hoc* y observacionales de grandes estudios clínicos, han sugerido que el tratamiento con estatinas puede proveer beneficios a pacientes con insuficiencia cardíaca.
3. Dos grandes estudios randomizados y controlados con placebo demostraron que la rosuvastatina tiene efectos neutrales sobre el seguimiento a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca cuando es agregada a un tratamiento estándar de antagonistas neurohormonales.
4. La discrepancia entre los datos observacionales y estudios aleatorizados se puede explicar por su diseño, la medicación usada o por los criterios de selección de los pacientes.
5. El entusiasmo temprano por las estatinas como estrategia terapéutica en la insuficiencia cardíaca, ha sido frenado por los resultados más recientes.

En conclusión, lo expuesto puede ayudar a los médicos a tomar las siguientes decisiones:

**Primero:** no prescribir una estatina a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada de origen isquémico o no isquémico.

**Segundo:** si el paciente ya la está tomando, detener su uso solamente si el médico tratante no está convencido de su indicación clara por otra causa (ej. hipercolesterolemia) o para no empeorar la adherencia y tolerancia a otras drogas que tienen efectos probados, tales como los antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los betabloqueadores.

**Tercero:** mantener el tratamiento en casos específicos, si el médico está seguro de la ausencia de eventos adversos.

## REFERENCIAS

1. Baker DW, Prevention of Heart Failure. *J Card Fail* 2002; 8:333-346.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with CHD: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *Lancet* 1994; 344:1383-9.
3. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3:249-254.
4. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmins G, Mitchell J, Limacher M, Kell S, Glasser SP, Grant J, Davis BR, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol level in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129:681-689.
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
6. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418.
7. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Horing B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *European Heart Journal* 2005; 26:65-69.
8. Packard C. Improving outcomes through statin therapy a review of ongoing trials. *European Heart Journal Supplements* 2004;6 (Supplement A):A28-A31.
9. Kjekshus, J, Apetrei E, Barrios V *et al.*, for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2007; 357:2248-61.
10. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-39.
11. Ghio S, Scelsi L, Eleuteri E *et al.* Effect of N-3 Polyunsaturated fatty acid and rosuvastatin on left ventricular function in patients with chronic heart failure. A substudy of the GISSI-HF trial. *J Am Coll Cardiol*, march 9, 2010. Volume 55 issue 10A. Presentation number 0910-05.
12. Krum H, Tonkinm A. The rosuvastatin impact on ventricular remodeling, cytokines and neurohormones (UNIVERSE) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (4):61A [Suppl, abst.].

13. Lipinski MJ, Cauthen CA, Biondi-Zoccai GGL *et al.* Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Statins Versus Placebo in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol* 2009; 104:1708-1716.
14. Sadek MM, Haddad T, Haddad H. The role of statins in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009, 24:167-171.
15. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R *et al.* Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107:1486-1491.
16. Khush KK, Waters DD. Effects of statin therapy on the development and progression of heart failure: Mechanisms and clinical trials. *Journal of Cardiac Failure* 2006;12, 8:664-674.
17. Shanes JG, Minadeo KN, Moret A, Groner M, Tabaie SA. Statin therapy in heart failure: Prognostic effects and potential mechanisms. *Am Heart J* 2007; 154:617-23.
18. Ridker PM, Danielson ED, Fonseca FAH *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
19. Charach G, George J, Roth A *et al.* Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Outcome in Patients with Heart Failure. *Am J Cardiol* 2010; 105:100-104.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
21. Tang WHW, Francis GS. *Nat. Rev. Cardiol.* advance online publication 16 March 2010; doi:10.1038/nrcardio.2010.29
22. Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J *et al.* Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1850-9.