

El papel de las estatinas en insuficiencia cardíaca

La práctica médica está cada día más marcada por la medicina basada en la evidencia. Muchas intervenciones terapéuticas, lógicas fisiopatológicamente, no se han traducido en beneficios clínicos; la insuficiencia cardíaca no ha sido la excepción.

Las estatinas han desempeñado un papel fundamental en la prevención cardiovascular primaria y secundaria. Desde su introducción en los noventa, este grupo terapéutico ha sido apoyado por una amplia evidencia científica, tanto en ensayos clínicos como en estudios preclínicos. Dado que una de las etiologías de la insuficiencia cardíaca es la cardiopatía isquémica, no es de extrañar que se piense, que el uso de estatinas pueda reducir la morbimortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, la insuficiencia cardíaca es un síndrome mucho más complejo. Diferentes etiologías y distintas presentaciones clínicas no pueden tratarse de la misma forma. A pesar de la frecuencia de este síndrome, no es sino hasta 2007 cuando se empiezan a publicar ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de estatinas en insuficiencia cardíaca, con el fin primario de reducir la morbimortalidad total y cardiovascular.

La evidencia clínica previa sobre el beneficio de las estatinas en tal patología estaba muy limitada. Análisis de subgrupos muestran que había beneficio, pero no se deben obtener conclusiones de este tipo de análisis, pues el estudio no puede probar esta hipótesis en los subgrupos. Los análisis de subgrupos deben servir como base para plantear nuevas hipótesis y desarrollar estudios que las muestren.¹ Además, los estudios de casos y controles, así como las cohortes, tienen sus limitantes metodológicas; en muchas ocasiones lo que ha resultado positivo en los estudios no ha sido útil en los ensayos clínicos. Un claro ejemplo de esta situación fue la terapia de reemplazo hormonal, pues los estudios epidemiológicos mostraban un gran beneficio, y no así los ensayos clínicos como el HERS² y el WHI.³

Los únicos 2 ensayos clínicos que han evaluado la hipótesis de reducción de morbimortalidad cardiovascular con estatinas han sido el CORONA⁴ y el GISSI⁵. Ambos fueron realizados con rosuvastatina vs placebo y permitieron concluir que la estatina no ha sido efectiva. Sin embargo, cabe resaltar que la posible explicación de este fenómeno es que la principal causa de muerte fueron los eventos eléctricos, no de tipo isquémico. Por lo tanto, no es de esperar que el uso de estatinas modifique la evolución de los eventos eléctricos. El estudio CORONA mostró una reducción de los eventos isquémicos. La confirmación del beneficio sobre la disminución de eventos eléctricos la brinda el GISSI, ya que el uso de omega 3 se asoció a una reducción significativa de morbilidad.

¿Cómo interpretar estos resultados? ¿No deberíamos utilizar estatinas una vez que el paciente ha desarrollado insuficiencia cardíaca? ¿Será esto un efecto solo de la rosuvastatina, o es en general de todas las estatinas? El mensaje debe ser que en pacientes con insuficiencia cardíaca, es preciso optimizar primero aquellas intervenciones que han mostrado reducciones significativas de eventos clínicos, tal como es el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueadores, bloqueadores del receptor de aldosterona (espironolactona o eplerenona) y digoxina. Si el paciente está recibiendo estatinas de base, estas se podrían continuar para tratar de reducir eventos isquémicos asociados, pero es probable que el beneficio real sea marginal. Por otro lado, en estos pacientes polimedcados hay que tomar en cuenta el posible riesgo del uso de múltiples medicamentos (incluyendo la adherencia a otras intervenciones que podrían ser más importantes) e interacciones medicamentosas al agregar las estatinas. La

rosuvastatina es la estatina más potente. Todas las estatinas han mostrado reducción de eventos clínicos, incluyendo rosuvastatina en el recientemente publicado JUPITER,⁶ donde la reducción de eventos fue mayor a la predicha por solo disminución de LDL. Por lo tanto, no parece que los resultados negativos en insuficiencia cardíaca obedezcan a la falta de eficacia de esta estatina en particular, sino a la posibilidad de que la introducción de estatinas, cuando ya inició la insuficiencia cardíaca, es muy tardía, por lo que hay que intervenir más tempranamente en la prevención de eventos isquémicos.

El estudio TNT⁷ mencionado en el artículo de revisión de este número de Acta Médica Costarricense, no evalúa como objetivo primario a la población con insuficiencia cardíaca, sino a pacientes con cardiopatía isquémica; los resultados en insuficiencia cardíaca se derivan de un análisis de subgrupo, con las limitantes que esto implica.

Según estudios preclínicos, se han atribuido múltiples propiedades a las estatinas: efectos neuroprotectores y prevención de demencia, menor riesgo de complicaciones sépticas, prevención de fracturas y de diabetes, entre otros. Sin embargo, la lección aprendida de los estudios en insuficiencia cardíaca es que no se deben aplicar los datos epidemiológicos y preclínicos ciegamente. De cualquier forma, la evidencia clínica en favor de las estatinas es para reducir la morbilidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria.

La medicina basada en la evidencia permite hacer la comprobación clínica de hipótesis y teorías que pueden ser muy lógicas y factibles. Por lo menos en el caso de la insuficiencia cardíaca, las estatinas no han cumplido la promesa y hasta este momento no han mostrado reducción de morbilidad cardiovascular.

Chih Hao Chen Ku

*Médico cirujano, especialista en Endocrinología.
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios.
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.*

Referencias

1. Legakos SW. The Challenge of Subgroup Analyses – Reporting without Distorting. *N Engl J Med.* 2006;354:1667.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized Trial of Estrogen plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA.* 1998;280:615-613.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA.* 2002;288:321-333.
4. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-2262.
5. GISSI-HF Investigators. Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-1239.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
7. Khush K, Waters D, Bittner D, Deedwania PC, Kastelein JJ, Lewis SJ, et al. Effect of high-dose atorvastatin on hospitalizations for heart failure. Subgroup analysis of the treating to new targets (TNT) study. *Circulation.* 2007; 115:576-583.