

Efecto del tratamiento con estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica. Registro GESICA

CAROLA ZAMBRANO¹, DANIEL FERRANTE, ALBERTO FERNÁNDEZ, SAÚL SOIFER, SERGIO VARINI, DANIEL NUL,
HUGO GRANCELLO, HERNÁN DOVAL

RESUMEN

Objetivo

Analizar las características clínicas y los eventos de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca (IC) tratados con estatinas.

Material y métodos

A partir de una cohorte de 2.331 pacientes ambulatorios con IC, se evaluó el tratamiento con estatinas a la inclusión. Se analizaron las características clínicas de los pacientes tratados y la incidencia de eventos (*log rank test*), ajustado por confundidores (regresión de Cox). Seguimiento promedio: 957 días.

Resultados

Población: edad 63 años, hombres 71,5%, CF III-IV 52,2%, deterioro severo de la función renal 49,4%, cardiopatía isquémica 40,6%. Uso de estatinas al ingreso: 8,7%.

Estatinas versus no estatinas: hombres 78,4% versus 70,9%, $p = 0,02$; cardiopatía isquémica 72,2% versus 37,6%, $p < 0,0001$; dislipemia: 85,1% versus 9,4%, $p < 0,0001$; EPOC 5,8% versus 9,8%, $p = 0,03$; CF III-IV: 38,7% versus 53,4%, $p < 0,0001$; anemia 5,8% versus 12,4%, $p = 0,006$; disfunción sistólica 87,5% versus 81,6%, $p = 0,03$.

Eventos: la mortalidad fue menor en el grupo tratado (16,1% versus 26,8%, HR 0,55 IC 95% [0,38-0,77], $p = 0,001$). Análisis multivariado: HR = 0,62, IC 95% [0,43-0,89], $p = 0,001$. El beneficio se observó en cardiopatía isquémica (HR = 0,61, IC 95% [0,45-0,82], $p = 0,001$) y no isquémicos (HR = 0,65, IC 95% [0,41-1,00], $p = 0,05$), p de interacción: 0,85. Se observó una tendencia a reducción de internaciones por insuficiencia cardíaca aunque no significativa: 22,4% versus 25,7%, $p = 0,07$.

Conclusiones

Las estatinas podrían ser beneficiosas en la insuficiencia cardíaca por diversos mecanismos. Estos resultados y los de otros estudios observacionales generan la hipótesis de que las estatinas podrían reducir la mortalidad en la IC, que requerirá ser evaluada a través de ensayos clínicos aleatorizados.

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:264-270.

Recibido: 26/10/2004

Aceptado: 27/04/2005

Dirección para separatas:

Daniel Ferrante

gesica@advancedsl.com.ar

Av. Rivadavia 2358, PB 4 - (1034)

Buenos Aires, Argentina

Palabras clave

> Insuficiencia cardíaca - Estatinas - Mortalidad

INTRODUCCIÓN

El tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca incluye a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los betabloqueantes y la espirolactona.

(1) Sin embargo, a pesar de un tratamiento agresivo, el síndrome de insuficiencia cardíaca continúa siendo una causa mayor de morbilidad y mortalidad en el mundo. Este complejo síndrome se caracteriza por compromiso de la función miocárdica, inflamación y desequilibrio neurohormonal de repercusión sistémica. (2) El aumento de los niveles de catecolaminas, citocinas y la activación no regulada del sistema renina-

angiotensina-aldosterona parecen desempeñar un papel importante en la fisiopatología y el desarrollo de este síndrome clínico. (3, 4)

Por otro lado, la hipercolesterolemia es, además de un factor de riesgo, una variable de mal pronóstico de la enfermedad coronaria. (5-8) Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el tratamiento con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG CoA) reductasa –estatinas– reduce la morbimortalidad de la enfermedad coronaria y otras enfermedades ateroscleróticas. (5-8) Análisis posteriores de estos ensayos han mostrado que el tratamiento con estatinas también reduce el riesgo de desarrollo

insuficiencia cardíaca. (9, 10) Por lo tanto, resulta intuitivamente razonable pensar que las estatinas podrían ser beneficiosas en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico. (11) Sin embargo, el efecto de las estatinas en la progresión de la insuficiencia cardíaca no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados. Mientras que los estudios observacionales con estatinas han evaluado poblaciones pequeñas y seleccionadas, los grandes estudios clínicos habitualmente han excluido los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. (11)

Sin embargo, los inhibidores de la HMG CoA reductasa presentan propiedades terapéuticas intrínsecas que podrían ser de beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca, de etiología isquémica o no isquémica, en forma independiente de los niveles de lípidos. (12) Existen evidencias de que las estatinas mejoran la función endotelial, inhiben ciertas citocinas proinflamatorias, potencian la síntesis de óxido nítrico y promueven la normalización de la función autonómica, con mejoría de la función cardíaca. (13-17, 19, 20)

En la práctica clínica podemos observar que las estatinas se utilizan en los pacientes con insuficiencia cardíaca. En los ensayos clínicos de insuficiencia cardíaca, entre el 11% y el 45% de los pacientes recibió estatinas. (23) Sin embargo, aún queda por establecer la seguridad de este tratamiento en dicha población en la que niveles bajos de colesterol se asocian con peor pronóstico. (21, 22, 24)

En el contexto de esta controversia sobre el uso de estatinas en la insuficiencia cardíaca y en ausencia de grandes ensayos clínicos que aporten evidencia de alta calidad al respecto, evaluamos el efecto del uso de estatinas en la cohorte del registro de insuficiencia cardíaca del GESICA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Los pacientes evaluados en este estudio multicéntrico forman parte de una cohorte ambulatoria de pacientes con insuficiencia cardíaca incluidos a partir de mayo de 1999 en 64 centros asistenciales de todo el país (Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, GESICA). Este registro está compuesto por pacientes mayores de 18 años con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica o no isquémica de por lo menos 3 meses de evolución. Los pacientes eran pasibles de ser incluidos si se hallaban estables y en cuidados ambulatorios al menos 2 meses antes de la inclusión, previa obtención de su consentimiento informado.

Se definió insuficiencia cardíaca a la presencia o antecedente de cualquiera de las siguientes condiciones que mejoraban con diuréticos: disnea de esfuerzo (no atribuible a otra causa) y/o disnea paroxística nocturna y/o edema agudo de pulmón y/o signos de congestión venosa sistémica.

No se incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca de origen valvular o congénito, ni sujetos con miocardiopatía hipertrófica asimétrica o de etiología pericárdica (Tabla 1).

La insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada se definió como una fracción de eyección mayor del 40% o una función sistólica ventricular normal o con deterioro leve en la evaluación cualitativa.

ABREVIATURAS

IC	Insuficiencia cardíaca
(HMG CoA) reductasa	3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (estatinas)

La etiología isquémica se definió como el antecedente de angina o infarto de miocardio o procedimientos de revascularización o de lesiones coronarias significativas por coronariografía.

Evaluación de los pacientes

Al momento del ingreso en el registro se consignaron los antecedentes, el estado clínico actual, el examen físico, el laboratorio, la función ventricular (por ecocardiografía o cámara gamma), así como el tratamiento farmacológico, incluido el uso o no de estatinas. Sin embargo, no se registró el tiempo desde el inicio del tratamiento.

Los pacientes se evaluaron como mínimo cada 3 meses en visitas de seguimiento en su centro de referencia.

Todos los pacientes fueron tratados por médicos cardiólogos de hospitales públicos, obra social o privados de todo el país. Dichos investigadores comunicaron los eventos ocurridos en forma prospectiva: muerte, internaciones por insuficiencia cardíaca descompensada e internaciones por otras causas.

Objetivos

En el presente estudio evaluamos la hipótesis de que el tratamiento con estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca reduce la morbilidad en el seguimiento.

Los eventos evaluados fueron la mortalidad por todas las causas, los mecanismos de muerte y la incidencia de internaciones por insuficiencia cardíaca descompensada.

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias y desvío estándar para variables numéricas y con el número de observaciones y proporciones para las categóricas o dicotómicas. Para comparar las variables entre pacientes que recibieron estatinas y los que no las recibieron, se utilizó la prueba de la *t* para variables continuas y la prueba de chi cuadrado para variables categóricas. En el análisis de sobrevida entre ambos subgrupos (estatinas y no estatinas) se utilizó el *log rank test*, que informa riesgos relativos y sus intervalos de confianza del 95%. La regresión de Cox se utilizó para ajustar las estimaciones de efecto por potenciales confundidores, que informan los *hazard ratios* crudos y ajustados. Valores de *p* < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos para todos los análisis.

RESULTADOS

Características de la población

En el registro se incluyó un total de 2.425 pacientes. Se perdieron en el seguimiento 94 pacientes. La población se caracterizó por una edad promedio de 63 años, 71% eran hombres, el 52,2% presentaba clase funcional III-IV, el 49,9% presentaba deterioro severo de la función del ventrículo izquierdo. La insuficiencia cardíaca se definió de origen isquémico en el 40,6% de los pacientes. Al ingreso, 204 (8,7%) pacientes recibían tratamiento con estatinas.

TABLA 1
Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión	
-	Insuficiencia cardíaca: disnea de esfuerzo (no atribuible a otra causa) y/o disnea paroxística nocturna y/o edema agudo de pulmón y/o signos de congestión venosa sistémica, mejoría con diuréticos
-	Estabilidad clínica: 2 meses sin descompensaciones
-	Tiempo de evolución mayor de 3 meses
Criterios de exclusión	
-	Insuficiencia cardíaca relacionada con: <ul style="list-style-type: none"> Miocardopatía restrictiva o hipertrófica obstructiva Lesión valvular clínicamente significativa Pericarditis constrictiva o taponamiento pericárdico Hipertensión pulmonar primaria a cor pulmonale Cardiopatías congénitas
-	Miocardopatías reversibles debidas a: <ul style="list-style-type: none"> Miocarditis agudas, miocardopatías tóxicas Miocardopatía endocrina (tirotoxicosis, hipotiroidismo no tratado, feocromocitoma) Deficiencia de tiamina
-	Infarto agudo de miocardio o angina inestable en los últimos 3 meses
-	Cirugía de revascularización miocárdica o angioplastia dentro de los 3 meses o en espera de estos procedimientos
-	Pacientes en lista de espera de trasplante cardíaco
-	Taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular dentro de los 3 meses con excepción de aquellos con cardio-desfibrilador implantado
-	Pacientes con pulsos regulares de diuréticos, vasodilatadores o inotrópicos
-	Enfermedad del nodo o bloqueos AV de segundo o tercer grado sin marcapasos implantado
-	Accidente cerebrovascular dentro de los 3 meses
-	Cualquier enfermedad con menos de un año de sobrevida
-	Mujeres embarazadas o en edad fértil sin utilizar métodos anticonceptivos efectivos
-	Historia conocida de problemas relacionados con el alcohol o el uso de drogas ilícitas
-	Incapacidad severa por cualquier causa
-	Inclusión en otro estudio dentro de los 30 días
-	Pacientes internados crónicamente

Las características clínicas y el tratamiento de ambos grupos se detallan en la Tabla 2.

El tratamiento con estatinas fue más frecuente en hombres (78,4% *versus* 70,9%, pacientes tratados y no tratados con estatinas, respectivamente, $p = 0,02$), pacientes con cardiopatía isquémica (72,2% *versus* 37,6%, $p < 0,0001$), con dislipemia (85,1% *versus* 9,4%, $p < 0,0001$) y con disfunción sistólica (87,5% *versus* 81,6%, $p = 0,03$). En cambio, la población sin tratamiento presentó mayor prevalencia de internación por insuficiencia cardíaca en el año previo (41,5% *versus* 33,0% para los pacientes no tratados *versus* los tratados, $p = 0,02$), capacidad funcional III-IV (53,4% *versus* 38,7%, $p < 0,0001$) y anemia (12,4% *versus* 5,8%, $p = 0,006$) y refirió con mayor frecuencia enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (9,8% *versus* 5,2%, $p = 0,03$).

Eventos en el seguimiento

El promedio de seguimiento fue de 957 días (31 meses), rango 1 a 2.314 días. Durante el seguimiento ocurrieron 605 muertes. Los mecanismos de muerte fueron muerte súbita en 201 pacientes (33,3% de las muertes), progresión de la insuficiencia cardíaca 166 (27,1%), otras causas cardíacas 62 (10,2%) y otras causas distintas de la cardíaca 178 (29,4%). Durante el mismo período se registraron 618 (26,5%) internaciones por insuficiencia cardíaca descompensada.

La mortalidad total acumulada fue menor en el grupo tratado con estatinas (33/204 pacientes [16,2%], que en el grupo no tratado (572/2.127 [26,9%]), riesgo relativo 0,54, IC 95% [0,37-0,77], $p = 0,0002$ (Figura 1). No se observaron diferencias significativas en el mecanismo de muerte de acuerdo con el tratamiento recibido (proporción de muertes con estatinas y sin estatinas, respectivamente): muerte súbita 30,3% *versus* 33,4%, insuficiencia cardíaca progresiva 21,2% *versus* 27,4%, otras causas cardíacas 18,1% *versus* 9,8% y otras causas distintas de la cardíaca 30,3% *versus* 29,4%, $p = 0,44$.

Mientras que los pacientes que recibieron estatinas presentaron mejor capacidad funcional, con mayor prevalencia de enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda, fue menos frecuente el antecedente de internaciones por insuficiencia cardíaca en el año previo, de anemia y de EPOC. Por lo tanto, estas variables se incluyeron en un análisis multivariado (regresión de riesgos proporcionales de Cox) para obtener así la magnitud de efecto sobre la mortalidad asociado con el uso de estatinas y controlar su potencial efecto confundidor. Luego del ajuste por estas covariables, el uso de estatinas continuó asociándose con un riesgo menor de muerte: *hazard ratio* = 0,6 IC 95% [0,43-0,89], $p = 0,009$ (Tabla 3).

Para determinar si el beneficio de las estatinas se produjo a expensas de una reducción del riesgo en los pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico, se evaluó el efecto del uso de estatinas en este subgrupo. Luego de ajustar por las variables ya mencionadas, el beneficio se mantuvo tanto en pacientes con cardiopatía isquémica (HR = 0,61, IC 95% [0,45-0,82], $p = 0,001$) como en los no isquémicos (HR = 0,65, IC 95% [0,41-1,00], $p = 0,05$), sin que se hallara una interacción significativa (p de interacción = 0,85).

Finalmente, el tratamiento con estatinas se asoció con una tendencia no significativa de menor frecuencia de internaciones por descompensación de la insuficiencia cardíaca: 22,4% *versus* 25,7% (riesgo relativo = 0,78, IC 95% [0,57-1,05], $p = 0,07$).

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardíaca continúa siendo una enfermedad de mal pronóstico y con una evolución difícil de predecir. Mientras que en los últimos años se ha definido el papel del tratamiento con estatinas en la enfermedad coronaria y vascular aterosclerótica,

TABLA 2
Características clínicas

Característica	Estatinas n = 204	Sin estatinas n = 2.127	Valor de p
Edad (años, DE)	62 (14)	63 (15)	0,26
Hombres (%)	78,5%	71,7%	0,04
Frecuencia cardíaca (lpm)	74 (12)	77 (13)	0,001
Presión arterial sistólica (mm Hg)	123 (19)	125 (19)	0,13
Clase funcional III-IV (%)	38,2%	53,4%	< 0,001
Ritmo sinusal (%)	83,1%	70%	< 0,001
Hipertensión (%)	56,1%	58,6%	0,49
Diabetes mellitus (%)	22,9%	20,6%	0,43
Internación por insuficiencia cardíaca año previo (%)	33,6%	41,6%	0,03
Cardiopatía isquémica	72,4%	38,3%	< 0,001
Historia de taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o muerte súbita (%)	6,1%	5,8%	0,85
Disfunción sistólica izquierda (%)			
Normal/leve ($\geq 40\%$)	16,8%	17,1%	0,18
Moderada/severa ($< 40\%$)	83,2%	82,9%	
Medicación a la aleatorización (%)			
Diuréticos	73,4%	76,2%	0,84
Digoxina	37,2%	52,2%	< 0,001
Amiodarona	27%	26,8%	0,96
Espironolactona	25,5%	32,6%	0,04
IECA [‡]	75%	80,2%	0,08
BRA [§]	23,4%	11,6%	< 0,001
Betabloqueantes	68,3%	52,9%	< 0,001

[‡]Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. [§]Bloqueantes de receptor de angiotensina. DE: Desvío estándar.

TABLA 3
Análisis univariado y multivariado (regresión de Cox)

Variable	Vivos	Muertos	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Edad (años)	61	66	< 0,001	1,01 (1,009-1,02)	< 0,001
Hombres	70,4%	75,3%	0,021	1,44 (1,18-1,75)	< 0,001
Cardiopatía isquémica	39%	47,1%	0,001	1,05 (0,9-1,25)	0,513
CF III-IV	47,6%	65,1%	< 0,001	1,75 (1,47-2,09)	< 0,001
IMC kg/m ²	27,9	27	0,002	0,98 (0,96-0,99)	0,031
Anemia	10%	17%	< 0,001	1,32 (1,06-1,64)	0,013
Internación previa	37,6%	48,7%	< 0,001	1,36 (1,15-1,60)	< 0,001
EPOC	8,8%	11,7%	0,035	1,18 (0,92-1,51)	0,186
Estatina	9,9%	5,46	0,001	0,62 (0,43-0,89)	0,010

evidencia disponible acerca del potencial efecto beneficioso de estas drogas en pacientes con insuficiencia cardíaca no se ha establecido.

Este estudio observacional mostró una relación entre la sobrevida de estos pacientes y el tratamiento con estatinas. En forma similar a unas pocas comunicaciones previas, el uso de inhibidores de la HMG CoA reductasa se asoció con una menor mortalidad en nuestra cohorte en el seguimiento prolongado. (11, 26) Aunque los pacientes que recibían estatinas presentaban menor severidad clínica, lo cual podría haber explicado al menos en parte el beneficio detectado, la diferencia se mantuvo luego de considerar los potenciales

confundidores. Del mismo modo, la reducción de riesgo de muerte fue independiente de la función ventricular izquierda y del origen isquémico o no de la disfunción miocárdica.

Asimismo se observó una tendencia hacia una reducción de internaciones por descompensación de la insuficiencia cardíaca.

Diversos mecanismos podrían estar implicados en el beneficio detectado. Por un lado, los efectos anti-trombóticos de las estatinas tendrían un efecto favorable en los pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria. (25) Efectivamente, los eventos coronarios agudos son una de las principales causas

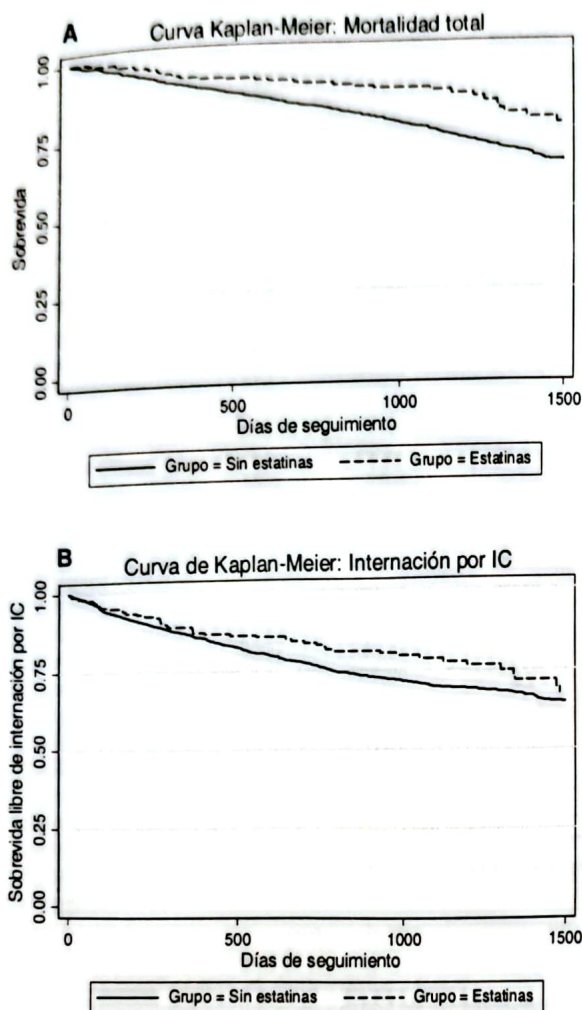


Fig. 1. Curvas de Kaplan-Meier. A. Mortalidad total. B. Internación por insuficiencia cardíaca descompensada.

de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica. Se ha informado que la muerte sería causada por un evento coronario agudo en el 40% de las muertes súbitas y en el 26% de las muertes no súbitas en estos pacientes. (25) Los inhibidores de la HMG CoA reductasa promueven la estabilización de la placa aterosclerótica, con reducción del core lipídico y la respuesta inflamatoria y engrosamiento de la capa fibrosa superficial. Pero sus efectos antiisquémicos no se limitarían a las acciones al nivel de la placa. Varios experimentos realizados en modelos en animales han demostrado mejoría de la función contráctil como consecuencia de la reducción de la extensión del área de necrosis, mejoría de la función endotelial e inducción del crecimiento de circulación colateral, principalmente cuando la insuficiencia cardíaca se indujo por la obstrucción del flujo coronario. (18, 28-32)

Por otro lado, la hipercolesterolemia podría ejercer un efecto perjudicial en esta población de pacientes dado que el colesterol es un predictor de morbimortalidad en la enfermedad coronaria y es la principal causa de desarrollo de insuficiencia cardíaca en el

mundo occidental. Como se ha anticipado, las estatinas han demostrado que reducen eventos cardiovasculares en forma independiente del LDL basal. Aunque los pacientes con insuficiencia cardíaca se han excluido de grandes ensayos con estatinas, el beneficio observado sobre los eventos isquémicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y sin ella podría ser similar. Por ejemplo, en el estudio *Cholesterol And Recurrent Events (CARE)*, el subgrupo de pacientes con disfunción ventricular asintomática también se benefició con el tratamiento con estatinas. (32) Las estatinas además podrían interferir en la remodelación miocárdica como se ha descrito en modelos en animales, en lo que se observó una reducción de la expresión de colágeno miocárdico. (17, 25, 28-31)

Por otro lado, las estatinas actualmente se reconocen como agentes con efecto antiinflamatorio, que reduce los niveles de citocinas proinflamatorias y de proteína C reactiva. (10, 14, 16, 25, 33)

La insuficiencia cardíaca se asocia con un disfunción endotelial sistémica que se caracteriza por una alteración de la vasodilatación y un aumento de la vasoconstricción, independientemente del origen isquémico o no de la miocardiopatía. En este contexto existe una reducción de la síntesis del potente agente vasodilatador óxido nítrico. (34, 35) Recientemente se ha comunicado un aumento en la producción de óxido nítrico y una reducción en la expresión de endotelina-1, que favorece la función endotelial. (35, 36)

Finalmente, existe una disfunción autonómica en estos pacientes que se asocia con la severidad del cuadro y con un aumento del riesgo de muerte súbita. Esta activación simpática e inhibición autonómica parasimpática tendería a normalizarse con el tratamiento con estatinas como se ha sugerido en un estudio en conejos. (36) Efectivamente, se observó una reducción de los niveles de noradrenalina y de la descarga simpática, con normalización de la respuesta barorreceptora. (36)

Todos estos estudios experimentales dan pruebas de una plausibilidad biológica necesaria para confirmar la relación entre el uso de estatinas y el beneficio sugerido por los autores. Sin embargo, no existen ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, a gran escala que hayan evaluado el tratamiento con estatinas en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca. Un estudio reciente ha mostrado un resultado similar al nuestro. Sin embargo, la población incluida fue de menor tamaño, proveniente de un solo centro asistencial y con un tiempo de seguimiento menor.

Las limitaciones de nuestro estudio se relacionan con su diseño de tipo observacional. Este tipo de estudio presenta limitaciones relacionadas con sesgos de inclusión, diferencias entre grupos, análisis retrospectivo de la información y calidad de la información. En este caso no se evaluaron la dosis de estatinas utilizada, la duración del tratamiento, la variación del colesterol plasmático y la continuación del tratamiento en

el seguimiento. A pesar de que en el presente trabajo se controló por potenciales confundidores, la realización de análisis multivariados no reemplaza a la fortaleza que proporciona la aleatorización en la asignación de tratamientos, que balancea tanto las características conocidas como las no conocidas que pudieran impactar en los resultados. A pesar de haber utilizado como definición de etiología isquémica la usada en la práctica diaria, podría alegarse que existió un subregistro de este grupo.

Por los motivos expuestos resulta de suma importancia responder algunos interrogantes con respecto a la incorporación o no de las estatinas en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca. ¿Esta población debe ser tratada con estas drogas? ¿Algún subgrupo se vería más beneficiado? ¿El beneficio observado se mantendrá independientemente del nivel de colesterol basal? ¿Será seguro este tratamiento en los pacientes más graves con hipocolesterolemia?

Dada la importante población de pacientes con insuficiencia cardíaca y la magnitud del potencial beneficio de este tipo de evidencia, resulta claro que se requieren ensayos que respondan a estos interrogantes, entre otros. En este sentido, el grupo GISSI está llevando a cabo un ensayo clínico que evalúa el impacto de las estatinas en la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y el estudio UNIVERSE evaluará el impacto de la rosuvastatina en la remodelación miocárdica. (21, 38)

En conclusión, el presente estudio observacional sugiere que el uso de estatinas al ingreso del registro se asoció con mejor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca, de manera independiente de su origen coronario o no. El papel de las estatinas en la insuficiencia cardíaca deberá establecerse a través de ensayos clínicos aleatorizados diseñados para este fin.

SUMMARY

Statin Treatment In Chronic Heart Failure GESICA Registry

Background

Statins have shown to be effective in reducing in coronary events, but their prognostic effect in heart failure (HF) is unknown.

Research Design and Methods

A cohort of 2331 outpatients was analyzed. Statin therapy status was established at baseline. Clinical characteristics between treated and untreated patients were compared. The incidence of events (mortality and HF admission) was compared between groups using log-rank test and the effect estimates were adjusted for confounders using Cox regression.

Results

Mean follow-up was 957 days. Statin use at baseline was 8.7%. The group treated with statins showed a higher prevalence of: male sex (78.4% vs. 70.9%, $p = 0.02$), ischemic myocardopathy (72.2% vs. 37.6% $p < 0.0001$), dyslipemia (85.1% vs. 9.4% $p < 0.001$), systolic dysfunction (87.5% vs. 81.6% $p = 0.03$), and a lower prevalence of COPD (5.2% vs.

9.8% $p = 0.03$), NYHA FC III-IV (38.7% vs. 53.4% $p < 0.0001$) than the group not treated with statins, respectively. Mortality was lower in the statins group: 16.1% vs. 26.8%, RR 0.55, 95% CI 0.38-0.77, $p = 0.001$. Multivariate analysis: HR 0.62, 95% CI 0.43-0.89, $p = 0.009$. The benefit was observed both in patients with (HR 0.61, 95% CI 0.45-0.82, $p = 0.001$) and without (HR 0.65 95% CI 0.41-1.0, $p = 0.05$, p for interaction = 0.85) ischemic myocardopathy. Patients treated with statins showed a non-significant lower risk of admission due to HF: 22.4% vs. 25.7%, $p = 0.07$.

Conclusions

Statins could be beneficial in HF through diverse mechanisms. Our results and other observational studies seem to indicate that statins reduce mortality and morbidity in heart failure. This hypothesis needs to be confirmed through well designed randomized controlled clinical trials.

Key words: Congestive heart failure - Statins - Mortality

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;102:IV14-23.
- Torre-Amione G. The syndrome of heart failure: emerging concepts in the understanding of its pathogenesis and treatment. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:193-5.
- Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988;77:721-30.
- Drexler H, Hornig B. Importance of endothelial function in chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:S9-12.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- 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;3:249-54.
- Aronow WS, Ahn C. Frequency of congestive heart failure in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol $>$ or $=$ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol* 2002;90:147-9.
- Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:642-8.
- Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:427-31.
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-7.
- Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353:983-4.
- Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Pravastatin down-regulates inflammatory mediators in human monocytes in vitro. *Eur J Pharmacol* 2000;410:83-92.

16. Lefer DJ. Statins as potent antiinflammatory drugs. *Circulation* 2002;106:2041-2.
17. von Haehling S, Anker SD, Bassenge E. Statins and the role of nitric oxide in chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2003;8:99-106.
18. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, Suematsu N, Kinugawa S, Ide T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:868-73.
19. Dechend R, Fiebeler A, Park JK, Muller DN, Theuer J, Mervaala E, et al. Amelioration of angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor. *Circulation* 2001;104:576-81.
20. Pliquett RU, Cornish KG, Peuler JD, Zucker IH. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 2003;107:2493-8.
21. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;8:216-24.
22. Rauchhaus M, Kolozcek V, Volk H, Kemp M, Niebauer J, Francis DP, et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000; 76:125-33.
23. Krum H, McMurray JJ. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1567-73.
24. Zambrano C, Soifer S, Christen A, Buso A, Gabrielli O, Ferrante D y col. Efecto del tratamiento con estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica, ¿beneficio más allá del colesterol? *Rev Argent Cardiol* 2004;72:122 (Abstract).
25. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611-6.
26. Fonarow GC, Horwich TB. Cholesterol and mortality in heart failure: the bad gone good? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1941-3.
27. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933-40.
28. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemia animals. *Nat Med* 2000;6:1004-10.
29. Remme WJ. Overview of the relationship between ischemia and congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000;23:IV4-8.
30. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.
31. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079-82. Erratum in: *Lancet* 1997;349:214.
32. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Christ M, Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:982-5.
33. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
34. Cohn JN. The Vasodilator-Heart Failure Trials (V-HeFT). Mechanistic data from the VA Cooperative Studies. *Introduction* *Circulation* 1993;87:VI1-4.
35. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-35.
36. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez Pascuala R, Hernandez G, Diaz C. Effects of the 3-hydroxy-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-16.
37. Vredevoe DL, Woo MA, Doering LV, Brecht ML, Hamilton M, Fonarow GC. Skin test anergy in advanced heart failure secondary either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:323-8.
38. Maggioni AP. Should statin be used in patients with heart failure? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:226-7.