

Uso racional de las estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica

JAVIER MARINO

En los últimos años, distintos modelos han intentado explicar, a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos, el mejor tratamiento para la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Hemos pasado por el modelo cardiorrenal entendiendo a la insuficiencia cardíaca como una enfermedad caracterizada por sobrecarga de volumen con déficit en la función contráctil. En este modelo, las drogas que predominaron para la resolución del síndrome fueron los diuréticos y la digital. Luego se comprendió que, además de las anteriores características, estos pacientes presentaban alteraciones hemodinámicas con aumento de la precarga y la poscarga, con lo cual las drogas vasodilatadoras e inotrópicas, sumadas a las del anterior modelo, podían mejorar aún más la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, recién hacia fines de la década de los ochenta se comprenden otras alteraciones involucradas en la fisiopatología de la enfermedad como la activación neurohumoral, mecanismo compensador en una primera etapa, pero que luego se transformaba en el eje principal de la progresión de la enfermedad. Fue así que surgieron las drogas que bloquean estos mecanismos de activación neurohumoral (betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión, bloqueantes de la angiotensina II y bloqueantes de la aldosterona), que realmente modifican la progresión y la mortalidad en esta población.

Hasta el momento no ha surgido un nuevo modelo que, explicando nuevos mecanismos involucrados en la fisiopatología de la enfermedad, encuentre drogas capaces de mejorar la evolución natural de estos pacientes.

Se plantea la existencia de un modelo inflamatorio, con nuevos marcadores de progresión de la enfermedad como las citocinas, el factor de necrosis tumoral y endotelinas, entre otros; sin embargo, las drogas desarrolladas para bloquear dichos marcadores de inflamación no pudieron demostrar beneficio en la reducción de eventos y en algunos casos han empeorado el pronóstico de estos enfermos. (1)

Estos argumentos nos llevan a replantearnos si se ha agotado el modelo fisiopatológico que supimos entender en la insuficiencia cardíaca, para que se logre encontrar herramientas terapéuticas que nos permitan avanzar hacia un nuevo escalón en el progreso del tratamiento de la enfermedad.

En este escenario surge la pregunta acerca de si las estatinas podrían ser una alternativa más en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca

independientemente de su etiología y de cuál podría ser el modelo fisiopatológico que sostenga su utilidad. Para contestarla existen evidencias en la literatura que indicarían efectos claramente beneficiosos, si trasladamos los resultados de esas drogas en prevención secundaria a pacientes con insuficiencia cardíaca.

La hipótesis de que las estatinas podrían influir de manera favorable en pacientes con insuficiencia cardíaca de origen isquémico tiene su principal sustento en una reducción de nuevos eventos coronarios que promuevan un aumento en la morbilidad y la mortalidad en esta población. El estudio SOLVD mostró que nuevos eventos coronarios tienen un particular poder para aumentar la hospitalización por insuficiencia cardíaca a más del doble en un año, del 8,6% al 20,5% (RR 2,1). Resultados similares se observaron en el estudio 4S (2) (Scandinavian Simvastatin Survival Study), en el que el 52% de los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca presentaron infarto agudo de miocardio posaleatorización, mientras que entre los que no desarrollaron insuficiencia cardíaca sólo el 16% presentó infarto.

Si bien los grandes ensayos de prevención secundaria excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca, el estudio CARE mostró en 706 pacientes con fracción de eyección menor del 40% la misma reducción de eventos coronarios respecto de los que tenían una fracción de eyección por encima del 40%. (3)

Sumado al efecto de estabilizar la placa por parte de las estatinas, se describe un efecto beneficioso sobre la función ventricular, probablemente vinculado a la disminución de la disfunción endotelial, y del monto de isquemia miocárdica. (4)

¿PODRÍAN TRASLADARSE ESTOS BENEFICIOS A PACIENTES SIN ENFERMEDAD CORONARIA?

Si consideramos que los eventos coronarios forman parte de uno de los mecanismos involucrados en la progresión de la enfermedad y muerte, aun en pacientes de etiología no isquémica, la utilidad de estas drogas abarcaría a este grupo de pacientes.

Por otro lado, se describen acciones intrínsecas beneficiosas de las estatinas, (5) más allá de su papel antiisquémico, que podrían influir en el retraso de la progresión de la enfermedad:

- La *función del miocito* se ve comprometida ante la presencia de concentraciones altas de colesterol, que afecta la producción de energía y la contractilidad.

- Las estatinas han demostrado que inducen la *neoformación de vasos* ante la presencia de isquemia, de manera similar al factor de crecimiento endotelial.
- Existe una *regulación en menos de los receptores AT1* en la célula vascular lisa en asociación con el uso de estatinas. Estos receptores desempeñan un papel determinante en la progresión de la insuficiencia cardíaca, como se demuestra al utilizar drogas bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Estudios no controlados describen un efecto *restaurador de la disfunción autonómica* asociado con el uso de estas drogas, con disminución de la actividad simpática y aumento del tono parasimpático.
- Finalmente se plantea una acción antiinflamatoria ligada a las estatinas determinada por una reducción de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Como lo expresan Zambrano y colaboradores en su trabajo, la extrapolación de los efectos pleiotrópicos de las estatinas como antiisquémicos, antiinflamatorios, y de atenuación de la disfunción endotelial podría resultar beneficiosa en pacientes sin enfermedad coronaria con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, dichos mecanismos se han demostrado en modelos experimentales o en estudios con un número pequeño de pacientes en los que los resultados se suponen vinculados a dichos efectos pero sin el diseño metodológico para demostrar la hipótesis.

En un análisis retrospectivo sobre 551 pacientes con insuficiencia cardíaca, Horwich y colaboradores analizaron el impacto del uso de estatinas en pacientes con etiología isquémica y no isquémica. (6) El beneficio en la sobrevida al año se observó en ambos grupos de pacientes tratados con estatinas respecto de los no tratados, que fue del 81% *versus* el 63% en los de origen isquémico y del 91% *versus* el 72% en los de origen no isquémico. Luego de efectuar el análisis de sobrevida, ajustando por factores demográficos y por los marcadores pronósticos clásicos de la insuficiencia cardíaca, el riesgo de muerte fue significativamente inferior en los pacientes tratados con estatinas en ambos grupos.

¿BAJAR LOS NIVELES DE COLESTEROL MÁS ALLÁ DE CIERTO LÍMITE PODRÍA SER RIESGOSO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA?

Conocemos que una expresión de la evolución natural de la enfermedad es la *caquexia cardíaca* en la que los niveles de colesterol bajan probablemente como una expresión más de un proceso catabólico que involucra a distintas alteraciones metabólicas en estos pacientes. No existen evidencias del efecto de drogas hipolipemiantes en este subgrupo de pacientes que conteste nuestra pregunta.

La *caquexia cardíaca* y la *atrofia muscular* se han identificado como predictores independientes de mor-

talidad en la insuficiencia cardíaca. Un 24% de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan hipoalbuminemia, mientras que en casi un 70% se observa *atrofia muscular*. Uno de los componentes asociados con ese estado es un *síndrome inflamatorio* que se caracteriza por un aumento significativo de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, el cual se encuentra elevado hasta dos veces por encima del nivel hallado en pacientes sin *caquexia cardíaca*. (7) Este estado inflamatorio crónico surge como resultado de la translocación de bacterias o de *endotoxinas* en la pared intestinal de pacientes edematosos con insuficiencia cardíaca severa. La acción de estas citocinas se ve favorecida por una absorción intestinal mayor de endotoxinas, especialmente en el contexto de hipoproteinemia. El proceso inflamatorio genera un aumento de los mecanismos catabólicos, que contribuyen al estado de desnutrición, mayor predisposición a infecciones, *caquexia cardíaca* y aumento de morbilidad.

Concentraciones bajas de colesterol total y lipoproteínas se han descripto como factores fuertemente ligados a escasa sobrevida en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Por otro lado, se observa un aumento de lipopolisacáridos como un predictor de mayor respuesta inflamatoria en estos pacientes. Concentraciones elevadas de colesterol en estos pacientes reflejan un aumento en las lipoproteínas que pueden unirse y eliminar endotoxinas inflamatorias de la circulación, con disminución de su efecto antiinflamatorio y subsecuente aterosclerosis. (8) El aumento de lipopolisacáridos se pone en evidencia en pacientes edematosos con insuficiencia cardíaca avanzada con activación inmunológica pronunciada, lo cual contribuye a una formación mayor de citocinas inflamatorias. Distintos autores proponen la hipótesis basada en que existen concentraciones óptimas de lipoproteínas por debajo de las cuales una reducción de los niveles de colesterol contribuiría a desencadenar una respuesta inflamatoria mayor mediada por una unión inadecuada a los lipopolisacáridos. (9)

QUÉ ENTENDEMOS POR EPIDEMIOLOGÍA REVERSA

Si bien factores de riesgo como HTA, hipercolesterolemia y obesidad han demostrado que inducen el desarrollo de insuficiencia cardíaca, su presencia en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada ha demostrado que se vincula con menor morbilidad y mortalidad en esa población. (10) Este fenómeno se ha evidenciado en otras patologías como la insuficiencia renal crónica, la enfermedad tumoral avanzada y se le ha dado el nombre de *epidemiología reversa*. Pareciera que los mismos factores que en una población aparecen como predictores de mal pronóstico, en otra con características diferentes se relacionan con una expectativa de vida mejor. Estos procesos biológicos hacen difícil que se pueda trasladar la evidencia de una población a otra, en el supuesto de que los resultados

podrían ser similares. En este ejemplo se podría plantear que, dado los resultados que indican que el colesterol bajo es un predictor de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca, no deberíamos trasladar los resultados obtenidos en los distintos estudios con hipolipemiantes en prevención primaria o secundaria a la población con insuficiencia cardíaca.

Podríamos preguntarnos si, a su vez, todos los pacientes con insuficiencia cardíaca no deberían tener el colesterol por debajo de cierto límite, o que exista un subgrupo con características especiales (caquexia cardíaca) en los que el colesterol bajo es sólo una expresión más de la evolución natural de la enfermedad. Otros autores sostienen que el descenso de colesterol no es una consecuencia sino parte responsable del proceso inflamatorio en la insuficiencia cardíaca avanzada, que promueve, como ya se ha descrito, la formación y la liberación de citocinas inflamatorias que contribuirían a la progresión de la enfermedad.

En la insuficiencia cardíaca se han expuesto distintos argumentos como explicación a la epidemiología reversa en esta población. Esta discrepancia podría vincularse con la competencia a lo largo del tiempo de estos factores de riesgo. En estos pacientes con menor expectativa de vida que la población general predominaría un efecto de estos factores a corto plazo y no su efecto sobre la progresión de la enfermedad vascular a largo plazo como en la población general. (11)

Que algunos de estos marcadores pueda ser causa o efecto de la evolución natural de la enfermedad quizá todavía no esté determinado claramente, pero plantean la hipótesis de que inducir a los pacientes a tener valores vinculados con peor pronóstico podría ser deletéreo.

Dentro de la población de individuos con insuficiencia cardíaca existen distintas vías de sobrevida que explican la selección natural en estos pacientes. De acuerdo con un análisis basado en National Health and Nutrition Examination Survey, (12) en los Estados Unidos 50 millones de pacientes con enfermedad vascular o cardíaca se encuentran en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. No obstante, el número de pacientes con evidencias clínicas de la enfermedad no supera los 5 millones. Una proporción alta de pacientes con enfermedad cardíaca y factores de riesgo convencionales no alcanzan el estadio de insuficiencia cardíaca clínica debido a su alta mortalidad, en comparación con aquellos con enfermedad cardíaca y ausencia de los citados factores de riesgo. Los que sobreviven a pesar de la presencia de factores de riesgo convencionales probablemente presenten otros factores protectores capaces de neutralizar el efecto de los anteriores. Quizá se trate de individuos con diferentes características fenotípicas y genéticas, lo cual los convierte en pacientes específicamente seleccionados. Con dependencia de cuál sea la vía de selección, ésta influirá en la epidemiología de esta población seleccionada de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los resultados del trabajo de Zambrano y colaboradores abren la posibilidad para expandir la indicación de este tipo de drogas a un grupo más amplio de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Del análisis de las características de la población del estudio surgen algunas conclusiones que probablemente reflejen criterios utilizados en la práctica clínica sobre el uso de estatinas en esta población. Los pacientes tratados presentaban mayor etiología isquémica y dislipemia, un número menor de interacciones en el año previo y un porcentaje menor de anemia. De este análisis se desprende que una proporción menor de enfermos más graves se trataron con estas drogas, mientras que en el criterio de su indicación prevalecieron la etiología isquémica y los niveles de colesterol elevado.

Dadas las características del diseño del estudio, no podemos conocer la dosis de estatinas utilizadas, la variación del colesterol en el tiempo y cuál sería el impacto en un subgrupo con parámetros de caquexia cardíaca.

Las limitaciones señaladas en este estudio se ajustan a las ya conocidas de un trabajo observacional y de análisis retrospectivo; sin embargo, los resultados obtenidos se suman al planteo de otros autores (13) sobre la utilidad real de este tipo de drogas en la insuficiencia cardíaca, más allá de los beneficios conocidos sobre la reducción en la progresión de la enfermedad coronaria.

Dado que el mayor beneficio del uso de estatinas se ha vinculado con la disminución del colesterol LDL y/o el colesterol total, nos preguntamos con qué niveles de colesterol deberíamos tratar a los pacientes con insuficiencia cardíaca. Sabemos que estos últimos presentan en general valores más bajos de colesterol respecto de pacientes sin insuficiencia cardíaca, por lo que el punto de corte por alcanzar todavía no está aclarado.

Por otro lado, si tomamos como fundamento todos los efectos descritos en el uso de estatinas independientemente del descenso del colesterol, efectos pleiotrópicos, (14) su utilidad se extendería a un universo más amplio de pacientes, sin que tuvieran implicaciones críticas en este caso los niveles de colesterol basal para la indicación de estas drogas.

En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, con signos de caquexia cardíaca, ¿qué criterios de selección deberían utilizarse para la indicación de este tipo de terapéutica?

La respuesta a estos interrogantes se podrá dilucidar a través del diseño de estudios prospectivos, aleatorizados y cuyos resultados se ajusten a responder algunos de los interrogantes aún no develados sobre los efectos de las estatinas en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988;77:721-30.

2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Lancet 1994;344:1383-9.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. Circulation 1997;96:526-34.
8. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RP, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. Lancet 1999;353:1838-42.
9. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. Lancet 2000;356:930-3.
10. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reversal of epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;43:1439-44.
11. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, Lucci D, Gorini M, Leggio F, et al; IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes in elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). Am Heart J 2002;143:45-55.
12. Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. The burden of chronic congestive heart failure in older persons: magnitude and implications for policy and research. Heart Fail Rev 2002;7:9-16.
13. Fonarow GC, Horwich TB. Cholesterol and mortality in heart failure: the bad gone good? J Am Coll Cardiol 2003;42:1941-3.
14. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. Lancet 1996;348:1079-82.

¿QUÉ MATÓ A NAPOLEÓN?

La historia oficial había emitido su veredicto desde el primer momento: Napoleón murió de cáncer de estómago tal como le había sucedido a su padre.

El informe oficial de las autoridades médicas y políticas de la época lo expresaron de ese modo e historiadores que se asomaron a esas fuentes dieron por buena la versión y se aprestaron a difundirla hasta nuestros días. Pero la publicación de las memorias de Luis Marchand, el ayuda de cámara de Napoleón en el exilio de Santa Elena, realizada en 1955 por sus herederos, contraviniendo los deseos de éste que siempre les había señalado la prohibición de hacerlo, puso en alerta a una serie de intelectuales que han sustentado desde entonces otra teoría: Napoleón murió asesinado.

Remontándonos a los hechos, la versión oficial de la muerte por cáncer gástrico se sustenta en la autopsia que le realizó al emperador su médico personal, el corso Antommarchi, bajo la atenta mirada de media docena de médicos británicos.

En la versión de Marchand, de su minucioso relato no se infiere que Napoleón padeciera la grave enfermedad cancerígena. El insigne enfermo conservó su cuerpo voluminoso hasta última hora. Un enfermo de cáncer gástrico adelgaza progresivamente hasta quedar reducido a un peso corporal mínimo. Además, el ayuda de cámara mantuvo en su poder un mechón de pelos de Napoleón que sus herederos luego hicieron analizar en la Universidad de Glasgow y en el FBI. Los resultados son sorprendentes y alentadores para quienes sustentan la teoría del envenenamiento: la concentración de arsénico era suficiente para provocar la muerte. La presencia de arsénico en la cabellera del general un día después de su muerte tenía que contrastarse, sufrir más pruebas para llegar a una conclusión. La prestigiosa revista francesa *Ciencia y Vida* se propuso llegar al fondo de la cuestión.

Consiguieron cabellos de Napoleón de los años 1805, 1814 y 1821. Se encargó su estudio analítico a tres notables investigadores, quienes separadamente coincidieron en sus resultados: todos los cabellos analizados contenían fuertes dosis de arsénico. Incluso los anteriores a su marcha a Santa Elena contenían índices altos de este veneno. ¿Qué explicación dar a un fenómeno semejante? La explicación parece obvia y es la que se ha impuesto: los cabellos, para su conservación, fueron sometidos o impregnados con determinados productos ricos en arsénico, cosa que era muy frecuente en el siglo XIX. Esto explicaría la presencia del veneno en el cabello de este famoso personaje.