

Estatinas en la insuficiencia cardiaca



Statins in Heart Failure

Sr. Editor:

Hemos leído con sumo interés el artículo de Ramírez et al¹ publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. En su trabajo, los autores evalúan de manera retrospectiva el efecto pronóstico de las estatinas lipófilas en 270 pacientes ingresados en el único centro por insuficiencia cardiaca aguda. Tras un análisis multivariable, que incluyó al menos 10 covariables, concluyen que las estatinas lipófilas no se asociaron con riesgo de muerte por causa cardiovascular (*odds ratio* = 1,12; intervalo de confianza del 95%, 0,22-5,64; *p* = 0,88) o por cualquier causa (*odds ratio* = 4,94; intervalo de confianza del 95%, 0,90-27,11; *p* = 0,06), ni a reingresos por causa cardiovascular (*odds ratio* = 0,91; intervalo de confianza del 95%, 0,63-1,34; *p* = 0,66) o por cualquier causa (*odds ratio* = 1,06; intervalo de confianza del 95%, 0,82-1,38; *p* = 0,61).

En primer lugar, agradecemos la publicación de trabajos de este tipo que intentan esclarecer cuál es el papel de las estatinas en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, ya que esto continúa siendo un auténtico debate.

Con respecto a los hallazgos aquí presentados, nos gustaría hacer una serie de matizaciones, en gran medida metodológicas, que creemos que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los presentes resultados:

1. En el texto no se describen el número absoluto de episodios adversos registrados, el tiempo de seguimiento ni las medidas sobre el rendimiento de los modelos multivariados².
2. Aunque desconocemos el tiempo de seguimiento, entendemos que en el análisis del tiempo hasta el primer evento, como es el caso, la utilización de una regresión de Cox sería mucho más adecuada que una regresión logística², especialmente con seguimientos irregulares, muy habituales en este tipo de estudios.
3. Aunque el número total de eventos no se describe, entendemos que, al tratarse de un estudio pequeño, la precisión de las estimaciones de riesgo es vaga (algo que es muy patente en la amplitud del intervalo de confianza de la *odds ratio* para muerte por cualquier causa). Además, la probabilidad de sobresaturación del modelo multivariable es bastante alta (al incluir más de 10 covariables). Este último hecho es de particular importancia, ya que afecta de manera muy significativa la validación externa de los resultados².
4. La predicción del tiempo hasta el primer reingreso requiere el uso de técnicas de supervivencia que tengan en cuenta los episodios adversos competitivos³. En el caso de la insuficiencia cardiaca, el ajuste por mortalidad como episodio adverso competitivo parece de carácter obligado dada la alta mortalidad tras un ingreso. Es bien conocido que las técnicas de supervivencia tradicionales sobreestiman el riesgo de episodios

adversos intermedios, como los reingresos, en contextos con elevada mortalidad³.

5. Dado que los ingresos son generalmente recurrentes, limitar el análisis hasta el primer reingreso es una simplificación que impide analizar con mayor detalle el curso evolutivo de la enfermedad. En este sentido, en los últimos años son numerosas las voces que abogan por sustituir los análisis de tiempo hasta el primer ingreso por análisis longitudinales, que incluyan todos los eventos ocurridos durante el seguimiento⁴. Este hecho queda claramente ejemplificado en el caso de las estatinas en la insuficiencia cardiaca. El ensayo clínico aleatorizado CORONA, que evaluó el impacto de la rosuvastatina sobre el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica, mostró que dicho fármaco tenía un efecto protector discreto y en el límite de la significación estadística sobre el primer reingreso por insuficiencia cardiaca (*hazard ratio* = 0,91; intervalo de confianza del 95%, 0,82-1,02; *p* = 0,105); sin embargo, un análisis *post-hoc* que consideró los ingresos recurrentes mostró que la rosuvastatina se asoció a una reducción de mayor magnitud (del 14-18%, dependiendo del tipo de técnica estadística utilizada) y estadísticamente significativa (*p* < 0,05 para todas las comparaciones) sobre el riesgo de ingresos repetidos⁵.
6. La ausencia de datos sobre los péptidos natriuréticos y el estado inflamatorio impide conocer con más detalles el perfil clínico de la población estudiada.

Julio Núñez^{a,*}, Gema Miñana^a y Luciano Consuegra-Sánchez^b

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, Universitat de Valencia, Valencia, España

^bServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: yulnunez@gmail.com (J. Núñez).

On-line el 11 de enero de 2016

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramírez R, Tikhomirova L, Márquez J, Mas M, Durán M, Araújo O. Estatinas lipófilas en la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2015;68:816-7.
2. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. Rev Esp Cardiol. 2011;64:501-7.
3. Pintilie M. Análisis de riesgos competitivos. Rev Esp Cardiol. 2011;64:599-605.
4. Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from 'time-to-first': should all events be included in the analysis of clinical trials? Eur Heart J. 2012;33:2764-5.
5. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, 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.

VÉASE CONTENIDOS RELACIONADOS:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.05.010>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.003>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.10.006>

Estatinas en la insuficiencia cardiaca. Respuesta



Statins in Heart Failure. Response

Sr. Editor:

Hemos leído con interés los comentarios de Núñez et al que colaboran en la interpretación de los resultados de nuestro trabajo

publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA¹. Asumimos las limitaciones inherentes a no haber empleado el método de regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox. Con un número absoluto de 34 muertes de origen cardiovascular y 113 reingresos por insuficiencia cardiaca, en ausencia de tiempo de seguimiento, el diseño del estudio no nos permitió calcular la tasa de incidencia de los eventos, por lo que se optó por una regresión logística multivariable para su análisis. Para la

construcción del modelo de regresión logística, con el objetivo de incluir en él las variables de confusión y modificadoras de efecto, se realizó un primer análisis para identificar aquellas que pudieran tener influencia sobre el evento final. Estamos de acuerdo con Núñez et al en que, como consecuencia del limitado número de pacientes incluidos en el estudio y de la gran cantidad de variables que finalmente se consideró introducir en el modelo multivariable, los resultados presentados pudieran afectar la validez externa del estudio. En consecuencia, el modelo estadístico empleado habría podido influir en que no hayamos corroborado los beneficios en términos de reducción de nuevas hospitalizaciones de los pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con rosuvastatina, observados en un análisis *post-hoc* del estudio CORONA², ni los hallados en términos de supervivencia principalmente con estatinas lipófilas (97% atorvastatina) en la vida real en pacientes de nuestro entorno³. Tal como ocurrió en este último³, el hecho de disponer de la determinación de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral de un reducido número de pacientes nos ha impedido analizar si aquellos con valores más altos obtienen menor beneficio del tratamiento con estatinas, tal como parece ocurrir tanto con las estatinas hidrófilas⁴ como con las lipófilas⁵.

Rafael Ramírez^{a,b,*} y Montserrat Durán^a

^aServicio de Medicina Interna, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, España

^bUnidad de Hipertensión, Dislipemias y Riesgo Vascular, Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: rramirez@xarxatecla.cat (R. Ramírez).

On-line el 12 de enero de 2016

BIBLIOGRAFÍA

- Ramírez R, Tikhomirova L, Márquez J, Mas M, Durán M, Araújo O. Estatinas lipófilas en la insuficiencia cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2015;68:816-7.
- Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, Böhm M, Cleland JG, Gullestad L, 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.
- Gastelurrutia P, Lupon J, de Antonio M, Urrutia A, Díez C, Coll R, et al. Statins in heart failure: the paradox between large randomized clinical trials and real life. Mayo Clin Proc. 2012;87:555-60.
- Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, 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.
- Emberson JR, Ng LL, Armitage J, Bowman L, Parish S, Collins R, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF heart protection study. J Am Coll Cardiol. 2007;49:311-9.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.10.006>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.003>

Insuficiencia cardiaca y edad



Heart Failure and Age

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo de Crespo-Leiro et al sobre adherencia terapéutica en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca (IC), en el que se destacan al menos dos hechos importantes: el buen nivel de prescripción en este campo por parte del cardiólogo y, especialmente, la gran adherencia de los pacientes estudiados¹, con cifras que mejoran en mucho las descritas en publicaciones previas².

Nuestros comentarios –y objeciones– vienen referidos a la edad de los pacientes, un dato al que no se alude en la discusión, ni siquiera en el apartado de limitaciones. La edad media de estos pacientes fue de 65 años y ninguno tenía más de 73, lo que resulta sorprendente y cuestiona seriamente la representatividad de todo el estudio.

La edad a la que aparece la IC es cada vez más elevada. Se conoce que tanto la incidencia como la prevalencia del síndrome se duplican cada década a partir de los 45 años³, que la edad del primer episodio ha aumentado unos 15 años en las cuatro últimas décadas y que un 70% de los ingresos son de pacientes mayores de 70 años^{4,5}.

Son datos epidemiológicos en línea con la literatura al respecto, como los sucesivos informes NHANES, o en nuestro país los del PRICE⁴, o el llevado a cabo en los servicios de urgencias españoles, donde con una cifra próxima a los 6.000 pacientes la edad media era de 79,4 años y solo un 8,5% tenía menos de 65 años⁵. El estudio Rotterdam habla de prevalencias de IC del 0,9% entre los 55 y los 64 años, y del 17,4% por encima de los 85 años, con una incidencia de 1,4/1.000 entre los 55 y los 59 años y de 47,4/1.000 a partir de los 90 años de edad⁶. Muy significativo, por las cifras que maneja, es el registro hospitalario sueco de IC que cubre 12 años y recoge 156.919 pacientes con un primer diagnóstico de IC al alta (295.425 si se consideran los diagnósticos complementarios), y solo el 8% de los hombres y el 5% de las mujeres eran menores de 65 años⁷.

Habría que buscar interpretaciones. Una, muy pobre, sería que los autores se centran en pacientes ambulatorios. Más importante parece el hecho de tratarse de un estudio realizado únicamente por cardiólogos y en consultas de cardiología, cuando la IC es seguida por muchos otros especialistas (familia, geriatras, internistas, etc.). Un registro, que cubre todo un año con datos del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid, muestra que de los cerca de 1.000 diagnósticos de IC que aparecen en los informes de alta de ese año menos de 200 corresponden al servicio de cardiología, y la edad media de esos pacientes es de 70,9 años, mientras que la de los pacientes procedentes de medicina interna era de 80 años y la de los atendidos en geriatría era de 88 años⁸.

Aunque algo ya se está haciendo, sería deseable que las sociedades científicas que representan oficialmente a la cardiología en Europa y en España aceleraran sus pasos para que síndromes tan complejos y prevalentes como la IC puedan ser estudiados desde una perspectiva más amplia, no limitada a los cardiólogos, en un intento de eliminar sesgos tan importantes como el que presenta el estudio que da origen a estos comentarios.

José Manuel Ribera Casado^a y Francisco Javier Martín Sánchez^{b,c,*}

^aProfesor Emérito, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^bDepartamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^cServicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: fjms@hotmail.com (F.J. Martín Sánchez).

On-line el 8 de enero de 2016