

Estatinas en insuficiencia cardíaca: “dar o no dar”

Carlos Andrés León* y Silvia Moro**

Pacientes con niveles de colesterol aumentados representan una población en riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y muerte por enfermedad vascular. Las estatinas han demostrado ser efectivas en reducir el colesterol y por lo tanto disminuir los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial coronaria o con alto riesgo de desarrollarla. En insuficiencia cardíaca crónica (ICC), bajos niveles de colesterol están asociados con aumento de la mortalidad. Este fenómeno, conocido como epidemiología reversa no se presenta sólo en ICC, sino también en enfermedades críticas del anciano. Una posible explicación es la hipótesis de la endotoxina, la cual refiere que el colesterol cumple una función de “purificador” de las endotoxinas. Las estatinas no sólo disminuyen el colesterol, también tienen efectos pleiotrópicos, como antiinflamatorios y mejoría de la función endotelial. Se hace necesario revisar los mecanismos farmacológicos de los efectos del tratamiento con estatinas, para tratar de conciliar estos efectos contradictorios.

En este trabajo revisaremos los efectos dañinos y beneficiosos del tratamiento con estatinas en modelos animales y en humanos con ICC. Se hace necesaria una mayor investigación en el modelo de ICC en humanos.

(*Rev Insuf Cardíaca 2007; vol II; 4:168-174*)

Introducción

La eficacia de las estatinas o inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril co-enzima A, en reducir la mortalidad y morbilidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) documentada o en aquellos con alto riesgo de desarrollar EAC, ha sido demostrada en forma efectiva y contundente¹⁻¹⁵.

Por lo tanto, las estatinas representan en estos pacientes el tratamiento de elección en la prevención primaria y secundaria de la EAC.

¿Pero qué sucede si el paciente desarrolló insuficiencia cardíaca (IC) como consecuencia de la EAC y el tratamiento con estatinas todavía no fue iniciado?

El tratamiento con estatinas puede evitar el desarrollo de IC de reciente aparición, pero no está claro si las mismas son beneficiosas o causan daño en pacientes que ya han desarrollado IC. Esta incertidumbre, todavía no resuelta, está a la espera de estudios en desarrollo que según los resultados obtenidos podrán o no ayudar a resolverla.

Según datos de autopsias, hasta un tercio de las muertes en pacientes con IC son producidas por síndromes coronarios

agudos¹⁶.

Si la terapia con estatinas es efectiva y segura en reducir eventos coronarios agudos en pacientes con IC, millones de personas que podrían beneficiarse con esta terapia no lo están haciendo.

De igual forma, si las estatinas causan daños en la IC, un gran número de pacientes estarían expuestos a una terapia peligrosa e innecesaria.

Debido a lo descrito anteriormente y, sumado a esto, a que los pacientes con IC han sido excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos con estatinas, todavía no hay evidencia médica para indicar el uso de estatinas en IC.

En esta revisión, describiremos los potenciales efectos a favor y en contra con respecto al uso de estatinas en IC, desde el punto de vista clínico y farmacológico.

Colesterol e insuficiencia cardíaca

El aumento del colesterol en sangre es un factor de riesgo importante para desarrollar EAC y aumentar la morbimortalidad a largo plazo en personas de mediana edad.

Sin embargo, en pacientes ancianos o con enfermedades críticas o terminales, la asociación entre los niveles de colesterol y morbimortalidad está inversamente relacionada¹⁷⁻²¹.

En el estudio Framingham, la asociación entre colesterol total sanguíneo y todas las causas de mortalidad fue positiva a los 40 años, neutra entre los 50 y 70 años, y negativa a los 80 o más años²².

En 1988, Vredevoe y colaboradores fueron los primeros en demostrar que la disminución del colesterol total en sangre estaba asociada en forma significativa con el aumento de la mortalidad en pacientes con IC avanzada idiopática²³.

Rauchhaus y colaboradores, encontraron que niveles sanguí-

* Médico Cardiólogo.

Area de Distritos de la Sociedad Argentina de Cardiología.

** Doctora en Biología. Jefa del departamento de Conservación e Investigación de la Fundación Temaiken. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Carlos Andrés León

Uriarte 1995, 3° F

1414. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

E-mail: caleon26@gmail.com

Teléfono: (54 11) 4776 4740

Trabajo recibido: 06/08/2007

Trabajo aprobado: 10/09/2007

neos bajos de colesterol total (< de 200 mg/dl) fueron predictores de aumento de la mortalidad a 12 meses en pacientes con IC, independientemente de la etiología y de la presencia de caquexia²⁴.

Horwich y colaboradores, en un estudio con 1134 pacientes con IC avanzada, encontraron que aquellos que tenían menores niveles de colesterol total, también tenían menor nivel de albúmina, menor fracción de eyección e índice cardíaco. Mayores niveles de colesterol total y triglicéridos, predijeron mejor sobrevida²⁵.

Volpato y colaboradores encontraron en 4128 pacientes ancianos, con edad promedio de 79 años, que la mortalidad por todas las causas fue mayor en aquellos con niveles bajos de colesterol total (<160 mg/dl)^{26,27}.

Según los análisis estadísticos en pacientes con IC, el mejor valor de corte del colesterol total para predecir mortalidad, está alrededor de 190-200 mg/dl (4,9-5,2 mmol/l)^{28,29}.

La mortalidad aumenta 25% por cada mmol/l de disminución del colesterol total.

En pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis, con cáncer o SIDA, la hipocolesterolemia también estuvo relacionada con resultados adversos³⁰⁻³².

De igual forma, el aumento del índice de masa corporal y la hipertensión arterial correlacionaron contundentemente con disminución de la morbimortalidad en pacientes con IC^{33,34}.

Estas acciones paradójales se conocen como "*epidemiología reversa*". Sin embargo, los estudios descriptos anteriormente fueron observacionales y no prueban causalidad, por lo que es necesario seguir investigando para tratar de entender y explicar este fenómeno.

Pacientes con niveles altos de colesterol, pueden representar un subgrupo seleccionado con ventajas genéticas o de otro tipo que los protegen de los efectos perjudiciales del colesterol. Niveles bajos de colesterol pueden ser solamente marcadores de enfermedad en estado terminal, con una síntesis disminuida de colesterol por parte del hígado.

Todavía no sabemos, si el colesterol bajo representa un factor causal o es simplemente un marcador, por lo que las intervenciones para disminuir el colesterol son inciertas. Si bien niveles altos de colesterol parecen ser ventajosos en pacientes ancianos, el tratamiento con estatinas no es necesariamente nocivo en estos pacientes^{8,9}.

Estos hallazgos, que parecen contradictorios, pueden deberse a que tiene implicancias diferentes tener un colesterol bajo naturalmente, que uno bajo debido al tratamiento farmacológico.

Efectos potencialmente adversos de las estatinas en la insuficiencia cardíaca

Además de la relación inversa existente entre el colesterol y la sobrevida en la IC, como se describió anteriormente, hay evidencias que sugieren efectos adversos de las estatinas. Estos efectos están descritos por la hipótesis de la *lipoproteína-endotoxina*, la hipótesis de la *coenzima Q10* (ubiquinona), y la hipótesis de la *selenoproteína*.

1) Hipótesis de la lipoproteína-endotoxina

Rauchhaus y colaboradores fueron los primeros en afirmar que

mayores niveles de colesterol son beneficiosos en la IC, ya que las lipoproteínas del suero modulan la función inmune inflamatoria³⁵.

Las lipoproteínas circulantes, ricas en colesterol y triglicéridos, funcionan como "*buffers*" naturales no específicos de las endotoxinas (Figura 1).

Los pacientes con IC tienen niveles aumentados de citoquinas en suero, lo que puede estar relacionado con niveles altos de endotoxina.

Las lipoproteínas se "pegan" a la endotoxina y la desintoxican.

Las endotoxinas son potentes estimuladores de la liberación de citoquinas inflamatorias a partir de las células circulantes inmunocompetentes y también son un estímulo para la producción de citoquinas proinflamatorias cardiodepresoras en IC. Pacientes con IC avanzada y muy edematizados, presentan un gran aumento en la activación inmune junto con concentraciones altas de endotoxina en plasma, hallazgos similares a los que se encuentran en pacientes con sepsis y cirrosis hepática³⁶. En pacientes con IC, ocurren episodios de endotoxemia y la disminución de las lipoproteínas en suero afecta en forma adversa la modificación de la bioactividad de la endotoxina.

Rauchhaus y colaboradores hipotetizaron en sus trabajos que hay una óptima concentración de lipoproteínas, debajo de la cual una disminución de los lípidos es dañina, debido a una inadecuada acción "*buffer*" de las lipoproteínas^{24,35}.

Por lo tanto, esta hipótesis sugiere que pacientes con EAC sin IC, deben ser tratados de manera diferente de aquellos que tienen IC.

2) Hipótesis de la ubiquinona

Las estatinas, al inhibir la síntesis de mevalonato, disminuyen la producción de ubiquinona (coenzima Q10) (Figura 1).

En estudios realizados en humanos, se observó que las estatinas disminuyen los niveles de ubiquinona³⁷⁻³⁹.

La ubiquinona se encuentra en cantidades importantes en el corazón y es un componente esencial de la cadena respiratoria mitocondrial. Forma parte de la producción de adenosin trifosfato (ATP), y de esta manera participa en las demandas metabólicas de las células^{40,41} (Figura 1).

Otra acción fundamental es su propiedad antioxidante. Las estatinas, al inhibir la producción de ubiquinona, afectan la función mitocondrial y producen un efecto deletéreo sobre el músculo esquelético o cardíaco.

Este mecanismo podría ser la causa de la miopatía tóxica (efecto adverso de las estatinas), y puede también afectar al músculo cardíaco.

En pacientes con IC avanzada, se encontraron deficiencias de ubiquinona⁴² y se demostró también que la dieta suplementada con ubiquinona puede mejorar la tolerancia física en estos pacientes⁴³⁻⁴⁵.

Actualmente, está en desarrollo un trabajo de investigación para evaluar la eficacia de la ubiquinona como terapia adjunta en pacientes con IC avanzada³⁰.

3) Hipótesis de la selenoproteína

La reducción de mevalonato produce una disminución de isopentenil pirofosfato (Figura 1). La selenocisteína-tRNA (Sec-

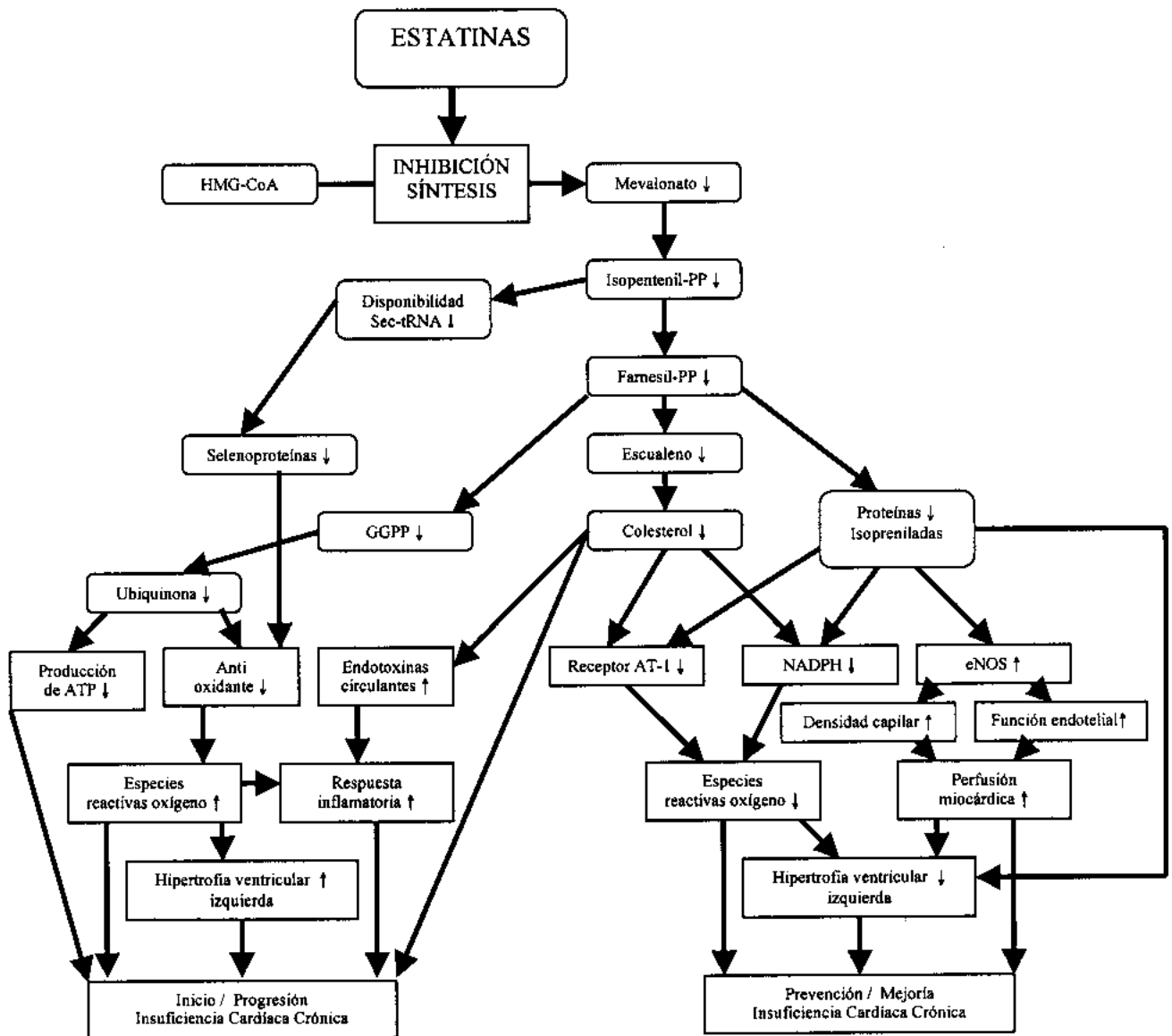


Fig 1. Efectos de las estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica, a través de la inhibición de la síntesis de mevalonato. ATP: adenosín trifosfato; AT-1: receptor de angiotensina tipo 1; eNOS: sintetasa endotelial del óxido nítrico; Farnesil-PP: farnesilpírofosfato; GGPP: geranilgeranil difosfato; HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-Co-enzima-A; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa; Sec-tRNA: Selenocisteína-tRNA.

tRNA) controla la expresión de todas las selenoproteínas⁴⁶. La Sec-tRNA sólo es funcional luego de una modificación postranscripcional que es la isopentenilación de adenosina. La isopentenilación es llevada a cabo por la isopentenil transferasa que usa como sustrato el isopentenil pirofosfato⁴⁷ (Figura 1).

Las estatinas, al interrumpir la vía del mevalonato, evitan la transformación de la selenoproteína-tRNA en una molécula funcional⁴⁸.

El agregado de lovastatín en cultivos celulares produce una fuerte reducción en la síntesis de selenoproteínas⁴⁹.

Hallazgos clínicos y patológicos en individuos con miopatía por estatinas, son muy similares a síndromes asociados con deficiencia de selenoproteínas, por la tanto la falta de estas proteínas produce efectos adversos en pacientes con IC.

Efectos potencialmente beneficiosos de las estatinas en la insuficiencia cardíaca

1) Función vascular y densidad capilar

La reserva de flujo coronario está inversamente relacionada con el nivel de colesterol en sangre. En pacientes con función ventricular izquierda conservada, la terapia con drogas hipocolesterolémicas mejora la perfusión miocárdica^{50,51}.

En la IC, se observa una insuficiencia microvascular. Es decir que hay un aumento en el grosor y longitud de los micocitos que no es seguido por un aumento proporcional en el número de vasos, hallazgo presente en modelos animales de hipertrofia excéntrica por IC. Es decir que estos cambios no van acompañados de la angiogénesis compensatoria, que sí se observa en modelos animales de hipertrofia fisiológica, inducidos por

anemia o ejercicio^{52,53}.

Las estatinas han demostrado inducir el crecimiento de nuevos vasos en extremidades isquémicas, en forma similar al factor de crecimiento endotelial vascular. Esto puede ser debido en parte a la movilización de células madres angioblásticas a partir de la médula ósea⁵⁴.

En pacientes con IC, la disfunción endotelial observada está asociada con un aumento de la mortalidad⁵⁵.

La disfunción endotelial de la IC refleja una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico. Las estatinas favorecen la acción de la óxido nítrico sintetasa y, al disponer de mayor cantidad de óxido nítrico, permiten la restauración funcional del endotelio^{56,57}.

2) Activación neurohormonal

Las estatinas modifican el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático, ambos involucrados en la patofisiología de la IC.

En seres humanos, niveles altos de colesterol aumentan la expresión del receptor tipo 1 de angiotensina (AT1) y por lo tanto amplifican los efectos biológicos de la angiotensina II⁵⁸.

Las estatinas favorecen el bloqueo del SRAA al disminuir la expresión de los receptores AT1 en el músculo liso de los vasos⁵⁹.

La estimulación del receptor beta adrenérgico de los miocitos cardíacos, lleva a la apoptosis. En estudios experimentales en ratas, las estatinas inhiben la activación del receptor beta adrenérgico, por lo tanto evitan la muerte mitocondrial y la apoptosis⁶⁰.

3) Hipertrofia ventricular izquierda

Las proteínas G son mediadores moleculares que regulan la hipertrofia y fibrosis cardíaca. Ras, RhoA y Rac1 son mediadores importantes en la respuesta hipertrófica⁶¹.

Las estatinas bloquean la síntesis de mevalonato y por lo tanto la activación de Ras, RhoA y Rac1 (Figura 1), disminuyendo de esta manera la producción cardíaca de angiotensina II, de noradrenalina y la respuesta hipertrófica^{62,63}.

En modelos animales de hipertrofia cardíaca inducida por coartación de la aorta abdominal, el tratamiento con simvastatín fue más eficaz que con captopril para reducir el desarrollo de hipertrofia⁶⁴.

El tratamiento con pravastatín redujo la masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión arterial e hiperlipidemia⁶⁵.

4) Aterosclerosis

Las estatinas disminuyeron la progresión de la aterosclerosis coronaria en estudios clínicos y también produjeron la regresión de placas ateroscleróticas con altas dosis de tratamiento⁶⁶.

5) Inflamación

La IC está asociada con la activación de citoquinas proinflamatorias. Las citoquinas favorecen la progresión de la IC.

La expresión del gen del factor de necrosis tumoral alfa, está aumentado en el corazón con IC, y está asociado con necrosis, apoptosis y fibrosis patológicas⁶⁷. Las estatinas disminuyen los

niveles del factor de necrosis tumoral alfa y otras citoquinas, como por ejemplo la interleukina-6, importante en la progresión de la enfermedad⁶⁸.

6) Matriz metalloproteínasa (MMP)

La MMP tiene un rol importante en el desarrollo de la IC.

Las estatinas inhiben la producción de MMP en estudios experimentales y por lo tanto disminuyen las fibrosis y la IC en modelos animales⁶⁹.

Estudios de estatinas en la insuficiencia cardíaca

1) Experimentos en animales

La terapia con estatinas ha demostrado mejorar la función ventricular en varios modelos animales experimentales con IC, sobre todo en aquellos donde la IC se desencadenó por un clampeo de una arteria coronaria, con el consiguiente desarrollo de infarto de miocardio y posterior remodelamiento ventricular patológico.

En roedores con IC post infarto de miocardio, la administración de fluvastatín disminuyó la mortalidad, con reducciones en los diámetros ventriculares, en la hipertrofia ventricular izquierda y la fibrosis intersticial⁷⁰.

Hallazgos semejantes fueron observados con cerivastatín en un modelo de IC post infarto en ratas, con disminución de los diámetros ventriculares y presiones de fin de diástole a valores casi normales cuando se los comparó con placebo⁷¹. Este hallazgo estuvo asociado con una reducción del colágeno patológico.

Sin embargo, no todos los estudios en animales tuvieron resultados favorables. En ratones hembras con cardiomiopatías, el tratamiento con lovastatín redujo en forma significativa la sobrevivencia de 89 a 30 días⁷².

2) Estudios clínicos retrospectivos

En el estudio *Cholesterol and Recurring Events (CARE)*, el pravastatín redujo en forma significativa los eventos coronarios en pacientes con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, aunque excluyó pacientes con síntomas y fracción de eyección < al 25%⁴.

En el estudio *Evaluation of Losartan in Elderly II (ELITE II)*, el 11% de los pacientes recibían estatinas al inicio del estudio, proporción que aumentó a 19,6% durante el desarrollo del mismo. Aunque no fue randomizado, hubo una menor mortalidad que fue significativa en pacientes que recibían tratamiento con estatinas (10,6%) comparados con los que no lo recibían (17,6%).

Los resultados obtenidos fueron independientes del tratamiento con captopril o losartan⁷³.

En el estudio escandinavo 4S (*The Scandinavian Simvastatin Survival Study*) en los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que desarrollaron IC, se observó una importante reducción de la mortalidad en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con estatinas⁷⁴.

En *The Heart Protection Study (HPS)*, un estudio que incluyó a más de 20.000 pacientes randomizados con simvastatín o placebo, se observó una menor mortalidad en el grupo tratado,

pero sin ser estadísticamente significativo. Una limitación importante de este estudio fue que no se registró en forma rutinaria la presencia de IC al ingreso de los pacientes al mismo.

En el estudio OPTIMAAL (*Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*), se analizó el efecto del tratamiento con estatinas, en la fase aguda post infarto de miocardio en pacientes que desarrollaron IC y disfunción ventricular izquierda, obteniéndose una reducción del 26,1% en la mortalidad, luego de realizar el ajuste de variables de riesgo pretratamiento⁷⁵.

Sin embargo, estos hallazgos favorables con respecto al uso de las estatinas en la IC, no prueban causalidad y es probable que estén influenciados por factores confundidores y/o errores. Por ejemplo, un sesgo de importancia pueden haber sido las características de los pacientes elegidos por el médico para que recibieran estatinas, por lo tanto éstos pueden representar a un subgrupo seleccionado.

Otro factor de confusión, puede ser el hecho de que pacientes con corta expectativa de vida, generalmente no son tratados con estatinas. También muchos de los pacientes que al alta estaban en tratamiento con estatinas, también lo estaban previamente a la inclusión en el estudio, lo que dificulta el análisis. Si bien la terapia con estatinas parece reducir el desarrollo de episodios nuevos de IC, esto puede estar relacionado con la reducción de infarto recurrente y el desarrollo posterior de IC, más que con el desarrollo de IC sin infarto recurrente.

Por lo tanto, el efecto del tratamiento con estatinas en los pacientes con IC no fue esclarecido aún por estos estudios.

3) Estudios clínicos prospectivos

Existen pocos datos de los efectos de las estatinas en estudios prospectivos. En uno de ellos, 51 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática, fueron randomizados con simvastatín (hasta 10 mg/día) o placebo. Luego de 14 semanas de tratamiento, el 39,1% de los pacientes que recibieron simvastatín mejoraron la clase funcional, y el 4,3% la deterioraron, mientras que en el grupo placebo 16% de los pacientes mejoraron y 12 % deterioraron la clase funcional. La mejoría estuvo asociada con un aumento de la fracción de eyección en el grupo tratado, hecho que no se observó en el grupo placebo⁷⁶.

En otro estudio randomizado, doble ciego, en pacientes con cardiomiopatía dilatada no isquémica, el grupo que recibió cerivastatín 0,4 mg, mejoró la calidad de vida y clase funcional, hallazgo que no se observó en el grupo placebo. También el grupo tratado mostró una tendencia favorable en cuanto al aumento de la fracción de eyección y la función endotelial⁷⁷. El estudio TNT (*Treatin to New Targets*) incluyó 10.001 pacientes con enfermedad coronaria para determinar la eficacia del tratamiento con dosis elevadas de atorvastatín (80 mg versus 10 mg). El estudio, que excluyó pacientes con fracción de eyección < al 30%, tenía como objetivo secundario determinar el número de hospitalizaciones con un diagnóstico de IC primaria. El 2,4% (122 pacientes) del grupo de 80 mg de atorvastatín fueron internados con el diagnóstico de IC primaria, versus el 3,3% (164 pacientes) del grupo de 10 mg. Esto representa un 26% de disminución en el número de hospitalizaciones por IC en el grupo de alta dosis de estatinas⁷⁸.

Si bien con los datos que disponemos hasta la fecha se pueden

sacar determinadas conclusiones, éstas son inciertas, por lo que se necesitan estudios a largo plazo para determinar el verdadero efecto de las estatinas en pacientes con IC.

Apuntando a este objetivo, actualmente están en desarrollo dos importantes estudios⁷⁹⁻⁸². Uno de ellos, el estudio CORONA (*The Controlled Rosuvastatin Multinacional Trial in Heart Failure*), incluirá aproximadamente 4.950 pacientes, mayores de 60 años con IC sistólica sintomática de etiología isquémica, clase funcional III ó IV con fracción de eyección menor o igual al 0,40% ó clase funcional II con fracción de eyección menor o igual al 0,35%, que no estén recibiendo estatinas u otras drogas para disminuir el colesterol. Este estudio tendrá como objetivo principal determinar si el agregado de rosuvastatín a la terapia estándar reduce la ocurrencia de muerte cardiovascular, o infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal (tiempo al primer evento). El segundo estudio es *The GISSI Heart Failure Trial*, que incluirá aproximadamente 7.000 pacientes con IC de origen isquémico y no isquémico, randomizados a ácidos grasos polinsaturados n 3 versus placebo. Posteriormente, los pacientes que no tengan una clara indicación de estatinas serán randomizados a rosuvastatín versus placebo. Este estudio tendrá dos objetivos principales, por un lado determinar la reducción de la mortalidad total, y por otro, la reducción de mortalidad total u hospitalizaciones cardiovasculares.

Conclusiones

Si bien disponemos de datos sobre los efectos de las estatinas en IC, con resultados neutros o beneficiosos, pero no dañinos, éstos provienen de estudio pequeños.

Por lo tanto, hasta no tener los resultados de los dos estudios en desarrollo, mencionados anteriormente, la indicación de estatinas en pacientes con IC no se halla, todavía, basada en la evidencia.

Si los resultados son favorables, en cuanto a disminución de la morbimortalidad en pacientes con IC, la investigación futura tendrá que dirigirse a descubrir el mecanismo preciso por el cual lo logran, debido al importante número de pacientes que se beneficiarán con el tratamiento.

Summary

Statins in heart failure: "to give or not to give"

Patients with increased cholesterol levels are at increased risk to experience cardiovascular events and to die from vascular disease. Statins have been proven to effectively reduce cholesterol levels and subsequently reduce cardiovascular events in patients with coronary artery disease or at increased risk to develop coronary artery disease. However, in patients with chronic heart failure (CHF), low levels of cholesterol are related to increased mortality. This phenomenon of reverse epidemiology is not unique to CHF, but also exists in other critical disease and in the elderly in general as well. An important rationale has been provided by the endotoxin hypothesis, which suggests that cholesterol has an important scavenger function regarding harmful en-

dotoxins. Indeed, these lines of evidence predict a harmful effect of statin treatment in patients with CHF. However, statins not only lower cholesterol, but also have been reported to exhibit pleiotropic effects, including reduction of inflammation and improvement of endothelial function. In order to reconcile these contradictory lines of evidence, it is necessary to examine the pharmacological mechanisms of effects of statin treatment. In this review, we provide the available lines of evidence in animal models and humans predicting both harmful and beneficial effects of statin treatment in CHF. We emphasize the importance of additional research specifically in CHF models and patients.

Resumo

Estatinas na insuficiência cardíaca: “dar ou não dar”

Pacientes com níveis de colesterol aumentados representam uma população em risco de sofrer eventos cardiovasculares e morte por doença vascular. As estatinas demonstraram ser efetivas em reduzir o colesterol e, portanto diminuir os eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronária ou com alto risco de desenvolvê-las. Na insuficiência cardíaca crônica (ICC), baixos níveis de colesterol estão associados com o aumento da mortalidade. Este fenômeno, conhecido como epidemiologia inversa não se apresenta somente em IC, senão também em doenças críticas dos idosos.

Uma possível explicação é a hipótese da endotoxina, a qual se refere que o colesterol cumpre uma função de “purificador” das endotoxinas. As estatinas não só diminuem o colesterol, mas também têm efeitos pleiotrópicos, como anti-inflamatórios e melhora da função endotelial. Faz-se necessário uma revisão nos mecanismos farmacológicos dos efeitos do tratamento com estatinas, para tratar de conciliar estes efeitos contraditórios.

Neste trabalho revisaremos os efeitos prejudiciais e benéficos do tratamento com estatinas em modelos animais e em humanos com ICC.

Faz-se necessário uma maior investigação no modelo de ICC em humanos.

Referencias bibliográficas

1. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. *Am J Cardiol* 1993; 72:1031-7.
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. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-8.
4. 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. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
5. Downs JR, Clearfiel M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TextCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
6. 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;339:1349-57.
7. Schwartz GC, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
8. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
9. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen Elem, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
11. Athyros VG. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention. The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998-3007.
13. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livengstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
15. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2024-31.
16. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW. 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.
17. Iribaren C. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemi Infect* 1998; 121:335-47.
18. Pacelli F. Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients. *Arch Surg* 1996; 131:641-5.
19. Onder G, Landi F, Volpato S, Fellin R, Carbonin P, Gambassi G, et al. Serum cholesterol levels and in-hospital mortality in the elderly. *Am J Med* 2003; 115:265-71.
20. Forette B. Cholesterol at risk factor for mortality in elderly women. *Lancet* 1989; 868-70.
21. Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RGJ. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350:1119-23.
22. Kronmal RA. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch intern Med* 1993;153:1065-73.
23. Redevoe DL, Woo MA, Doering LV, Brecht ML, Hamilton MA, Fonarow GC. Skin test energy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:323-8.
24. Rauchhaus M, Koloczek V, Volk H, et al. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000;76:125-33.
25. 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.
26. Volpato S, Leveille SG, Corti MC, et al. The value of serum albumin and high-density lipoprotein cholesterol in defining mortality risk in older persons with low serum cholesterol. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1142-7.
27. Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM, et al. The inverse association between age and cholesterol level among older patients: the role of poor health status. *Gerontology* 2001,47:36-45.
28. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93:1124-9.
29. 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.
30. Iseki K, Yamazato M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61:1887-93.
 31. Chao FC, Efron B, Wolf P. The possible prognostic usefulness of assessing serum proteins and cholesterol in malignancy. *Cancer* 1975; 35:1223-9.
 32. Neaton JD, Wentworth DN. Low serum cholesterol and risk of death from AIDS. *AIDS* 1997;11:929-30.
 33. Horwich TB, Fonarow GC. The impact of obesity on survival in patients with heart failure. *Heart Fail Monit* 2002;3:8-14.
 34. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:789-95.
 35. Rauchhaus M, Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356:930-3.
 36. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353:1838-42.
 37. Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. *Arch Neurol* 2004; 61:889-92.
 38. Watts GF. Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. *J Clin Pathol* 1993; 46:1055-7.
 39. Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med* 1997;18 Suppl:S137-44.
 40. De Pinieux G. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/piruvate ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:333-7.
 41. Permannetter B. Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13:1528-33.
 42. Folkers K. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:901-4.
 43. Katta M, Alexander BS, Krichten CM, et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 2000; 132:636-40.
 44. Hofman-Bang C, Rehnquist N, Swedberg K, et al. Coenzyme Q10 as an adjunctive in the treatment of chronic congestive heart failure. *J Card Fail* 1995;1:101-7.
 45. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive Heart Failure: a long-term multicenter randomized study. *Clin Invest* 1993;71 Suppl 8:S134-6.
 46. Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. *Mol Cell Biol* 2002; 22:3565-76.
 47. Dihanich ME, Najarian D, Clark R, Gillman EC, Martin NC, Hopper AK. Isolation and characterization of MOD5, a gene required for isopentenylation of cytoplasmic and mitochondrial tRNAs of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 1987;7:177-84.
 48. Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004;363:892-4.
 49. Warner GJ, Berry MJ, Moustafa ME, Carlson BA, Hatfield DL, Faust JR. Inhibition of selenoprotein synthesis by selenocysteine tRNA (Ser) Sec lacking isopentenyladenosine. *J Biol Chem* 2000; 275:2811-9.
 50. Yokoyama I, Ohtak T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduce coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 1996; 94:3232-8.
 51. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, Weise R, Lehman J. Improvement in coronary flow reserved determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:2871-5.
 52. Anversa P, Berghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial infarction in rats. Infarct size, myocyte hypertrophy, and capillary growth. *Cir Res* 1986;58:26-37.
 53. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Effects of exercise on the capillary vasculature of the rat heart. *Circulation* 1987; 75:112-8.
 54. Kureishi Y, Luo Z, Shojijima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000; 32:386-9.
 55. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111;3:310-314.
 56. Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Cir Res* 2005; 97:1232-5.
 57. 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 Eng J Med* 1995;332:481-7.
 58. Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* 1999; 100:2131-4.
 59. Strehlow K, Wassmann S, Bohm M, Nickenig G. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolaemia. *Ann Med* 2000; 32:386-9.
 60. Ito M, Adachi T, Pimentel DR, Ido Y, Colucci WS. Statins inhibit β -adrenergic receptor-stimulated apoptosis in adult rat ventricular myocytes via a Rac1-dependent mechanism. *Circulation* 2004;110:412-8.
 61. Sugden PH. Ras, Akt, and mechanotransduction in the cardiac myocyte. *Circ Res* 2003;93:1179-92.
 62. Liao JK. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. *J Investig Med* 2004;52:248-53.
 63. Oi S. Lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells. *Eur J Pharmacol* 1999; 376:139-48.
 64. Indolfi C, Di Lorenzo E, Perrino C, Stingone AM, Curcio A, Torella D, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor simvastatin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload and inhibits p21ras activation. *Circulation* 2002;106:2118-24.
 65. Su SF, Hsiao CL, Chu CW, Lee BC, Lee TM. Effects of pravastatin on left ventricular mass in patients with hyperlipidemia and essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000;86:514-8.
 66. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, Reiber JHC, Bal ET, Zwinderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-40.
 67. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, Mann DL. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:206-10.
 68. Rosnenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999;353:983-4.
 69. Bellosta S, Via D, Canavesi M, Pfister P, Fumagalli R, Paoletti R, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Basc Biol* 1998;18:1671-8.
 70. Hayashidani S, Tsui H, Shiomi 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.
 71. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Crist M, Ertl G. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with serivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104:982-5.
 72. Marz W, Siekmeier R, Muller HM, Wieland H, Gross W, Olbrich HG. Effects of lovastatin and pravastatin on the survival of hamsters with inherited cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Thr* 2000; 5:275-9.
 73. Segal R, Pitt B, Poole-Wilson P, Sharma D, Bradstreet DC, Ikeda LS. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in patients heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2(Suppl 2):96.
 74. 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.
 75. Hognestad A, Dickstein K, Myhre E, Snapinn S, Kjekshus J. Effect of combined statin and beta-blocker treatments on one-year morbidity and mortality after acute myocardial infarction associated with heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:603-6.
 76. Node K, Fujita M, Kitakaze M, Hori M, Liao JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108:839-43.
 77. Laufs U, Wassmann S, Schackmann S, Heeschen C, Bohm M, Nickenig G. Beneficial effects of statins in patients with non-ischemic heart failure. *Z Kardiol* 2004;93:103-8.
 78. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-35.
 79. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, Eskilson C, Hjalmarson A, MacMurray JB, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:1059-69.
 80. Estudio multinacional controlado de rosuvastatina en insuficiencia cardíaca. COntrolled ROsuVastatine MultiNAtional study in Heart Failure (CORONA). *Rev Insuficiencia Cardíaca* 2007;2;1:25-26.
 81. Barrios A. Estatinas en la insuficiencia cardíaca. *Rev Insuficiencia Cardíaca* 2006;1;3:137-138.
 82. Tavazzi L, Tognoni G, Franzosi MG, Latini R, Maggioni AP, Marchioni R, et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:635-41.