



ORIGINAL

Tratamiento precoz con estatinas en el infarto agudo de miocardio[☆]

M. Ruiz-Bailén^{a,*}, F.J. Romero-Bermejo^b, M. Expósito-Ruiz^c, F. Zamora-Zamora^a,
M.J. Martínez-Ramírez^d, A.M. Castillo-Rivera^a, J.A. Ramos-Cuadra^e,
M. Ramírez-Sánchez^d, R. Vázquez-García^f y Grupo ARIM[◇]

^a Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Médico-Quirúrgico del Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Clínica Jerez ASISA, Jerez, Cádiz, España

^c Unidad de Investigación, Hospital Médico-Quirúrgico del Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^d Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Jaén, Jaén, España

^e Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital de Torrecárdenas, Almería, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

Recibido el 2 de julio de 2012; aceptado el 8 de diciembre de 2012

Disponible en Internet el 31 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Estatinas;
Trombolisis;
Mortalidad;
Infarto de miocardio;
Análisis de propensión

Resumen

Objetivos: Evaluar el efecto de la administración precoz de estatinas durante la fase aguda del infarto de miocardio (IM).

Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo.

Ámbito: Nacional.

Pacientes o participantes: Pacientes incluidos en el registro ARIAM desde enero de 1999 hasta diciembre de 2008 con diagnóstico de IM.

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés principales: Se utilizaron análisis de regresión logística y de propensión para determinar si la administración de estatinas, durante las primeras 24 h del IM, se comportaba como un factor protector frente a: 1) la mortalidad, 2) la incidencia de arritmias letales o 3) el shock cardiogénico.

Resultados: Se incluyeron 36.842 pacientes en el estudio. En un 50,2% de los pacientes las estatinas se administraron de forma precoz. Su administración se asoció a pacientes más jóvenes, con dislipidemia previa conocida, obesidad, antecedentes personales de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, presencia de taquicardia sinusal, uso de betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, trombolisis e intervencionismo coronario percutáneo. La mortalidad fue del 8,2% (13,2% sin estatinas vs. 3% con estatinas; $p < 0,001$). El análisis multivariante demostró que la administración

[☆] Parte de los datos aportados en este manuscrito han sido publicados como tesis doctoral.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruizbailen@gmail.com (M. Ruiz-Bailén).

◇ Los investigadores participantes en el Grupo ARIM están referidos en www.arim.net.

KEYWORDS

Statins;
Thrombolysis;
Mortality;
Myocardial infarction;
Propensity score
analysis

de estatinas actuó como factor protector frente a la mortalidad (OR ajustada 0,518; IC 95% 0,447-0,601). La continuación de la administración de estatinas se asoció con una reducción en la mortalidad (OR ajustada 0,597; IC 95% 0,449-0,798), y el inicio del tratamiento fue un factor protector frente a la mortalidad (OR ajustada 0,642; IC 95% 0,544-0,757). El tratamiento con estatinas también fue factor protector contra la incidencia de arritmias letales y shock cardiogénico.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el tratamiento precoz con estatinas en los pacientes con IM se asocia con una reducción de la mortalidad.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Early statin therapy in acute myocardial infarction**Abstract**

Objectives: To evaluate the effects of the early administration of statins during acute myocardial infarction (MI).

Design: A retrospective cohort study was carried out.

Setting: National (Spain).

Patients or participants: Patients included in the ARIAM registry from January 1999 to December 2008 with a diagnosis of MI.

Interventions: None.

Main variables: We used logistic regression analysis and propensity scoring to determine whether the administration of statins during the first 24h of MI acts as a protective factor against: 1) mortality, 2) the incidence of lethal arrhythmias, or 3) cardiogenic shock.

Results: A total of 36 842 patients were included in the study. Statins were administered early in 50.2% of the patients. Statin administration was associated with younger patients with known previous dyslipidemia, obesity, a history of ischemic heart disease, heart failure, presence of sinus tachycardia, use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, thrombolysis and percutaneous coronary intervention. Mortality was 8.2% (13.2% without statin versus 3% with statin, $P < .001$). Multivariate analysis demonstrated that statin administration acted as a protective factor against mortality (adjusted OR 0.518, 95%CI 0.447 to 0.601). Continued use of statins was associated with a reduction in mortality (adjusted OR 0.597, 95%CI 0.449 to 0.798), and the start of treatment was a protective factor against mortality (adjusted OR 0.642, 95%CI 0.544 -0.757). Statin therapy also exerted a protective effect against the incidence of lethal arrhythmias and cardiogenic shock.

Conclusions: These results suggest that early treatment with statins in patients with MI is associated with reduced mortality.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El beneficio de la administración de estatinas en la enfermedad cardiovascular es innegable, como ha sido demostrado en múltiples ensayos clínicos y metaanálisis¹⁻⁴ que evidenciaron que las estatinas eran efectivas para reducir la incidencia de enfermedad coronaria tanto en prevención primaria como secundaria, y no solo por su actividad hipolipidemiante, sino también por sus efectos pleiotrópicos. Estos beneficios pueden extrapolarse a la fase aguda del infarto de miocardio (IM); sin embargo, no existe evidencia firme para soportar esta afirmación. Esto da lugar a que las guías clínicas actuales aún no incorporen a las estatinas en el arsenal terapéutico en la fase precoz del IM.

Existe controversia en cuanto a la administración precoz de las estatinas en el IM. En el ensayo clínico MIRACL⁵ se aleatorizaron 3.086 pacientes para iniciar el tratamiento con 80 mg de atorvastatina o placebo entre las 24h y los 4 días tras el inicio de un síndrome coronario agudo (SCA). En el seguimiento al cuarto mes se

comprobó una reducción del 16% de las variables principales (muerte, IM, necesidad de reanimación cardiopulmonar, isquemia miocárdica recurrente que precisara hospitalización) ($p=0,048$), y reducciones del 26% de la recurrencia anginosa y del 50% de la incidencia de ictus. En los ensayos Florida⁶ y A-to-Z⁷ no se encontraron beneficios en cuanto a mortalidad. En el ensayo PROVE-IT⁸ se aleatorizaron 4.162 pacientes con SCA para ser tratados con 80 mg de atorvastatina o 40 mg de pravastatina, iniciando el tratamiento durante los primeros 10 días del inicio del SCA. La medida principal de eficacia fue una variable combinada de muerte, IM, angina, ictus o necesidad de revascularización. Se detectó una reducción del 16% de los eventos cardiovasculares en el grupo tratado con atorvastatina.

Dos metaanálisis realizados en muy distintas situaciones han concluido con resultados contradictorios. Briel et al.⁹ analizaron 12 ensayos clínicos con un total de 13.000 pacientes, y obtuvieron una odds ratio (OR) de 0,8 para la recurrencia anginosa, sin efectos sobre la mortalidad. Hul-ten et al.¹⁰ analizaron 13 ensayos clínicos con poblaciones

muy heterogéneas, englobando un total de 17.963 pacientes, y detectaron disminución de la mortalidad y de los eventos cardiovasculares tras la administración de estatinas (hazard ratio, 0,81: IC intervalo de confianza al 95% [IC 95%], 0,77-0,87); siendo esta más significativa entre el 4° y 12° mes.

Los datos más relevantes provienen actualmente de registros. Fonarow et al.,¹¹ en el *National Registry of Myocardial Infarction* (NRMI), encontraron un claro beneficio de la administración precoz de estatinas. En el registro GRACE¹², los pacientes tratados con estatinas tuvieron un hazard ratio de 0,87 para muerte intrahospitalaria, reinfarto o ictus. Similares resultados se obtuvieron en el registro AMIS Plus¹³; ambos observaron que los pacientes tratados previamente con estatinas eran menos propensos para tener un IM con elevación del segmento ST al ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI)/unidad coronaria (UC). El *Euro Heart Survey*¹⁴ también reportó una tasa muy baja de mortalidad asociada a la administración de estatinas (hazard ratio 0,34).

Parece por tanto que la administración precoz de estatinas en los pacientes con IM podría reducir la mortalidad de estos, afirmación que podría crear mucha controversia dado que las poblaciones estudiadas, momento de administración y metodología empleada fueron muy heterogéneos. La mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha usaron una variable combinada para medir la eficacia, o incluso incluyeron pacientes con SCA (combinando IM y angina inestable). Esta heterogeneidad hace difícil determinar el verdadero efecto de la administración de estatinas en la fase precoz del IM.

Nuestra hipótesis es que la administración precoz de estatinas podría reducir la mortalidad, la incidencia de shock cardiogénico y de arritmias letales en los pacientes con IM. Además, creemos que la administración conjunta de betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y estatinas podría tener un efecto beneficioso, coadyuvante. El objetivo de este estudio es evaluar los efectos de la administración de estatinas en los pacientes con IM, durante su ingreso en la UCI o en la UC.

Métodos

Tipo de estudio: el registro ARIAM

Se realizó un estudio de cohortes observacional basado en un registro con inclusión prospectiva y análisis retrospectivo del registro ARIAM¹⁵⁻¹⁷. El periodo de estudio fue desde enero de 1999 hasta diciembre de 2008.

Variables estudiadas

En este estudio los pacientes seleccionados fueron aquellos diagnosticados de IM o angina inestable que fueron ingresados en UCI/UC.

El IM se definió con los criterios clínicos tradicionales de dolor torácico prolongado (duración superior a los 20 min), con cambios típicos en el electrocardiograma, y elevación de los marcadores de daño miocárdico (creatinfosfocinasa y/o troponina). El tratamiento administrado en cada caso, incluyendo la trombolisis, fue responsabilidad del médico que lo

asistió basándose en los criterios aceptados en el momento en el que se realizó el estudio.

El tratamiento con estatinas de forma precoz se definió como su administración durante las primeras 24 h del IM. La mortalidad se estudió al alta de UCI/UC y a los 60 días. Se estudiaron los siguientes parámetros: 1) factores de riesgo cardiovascular, 2) peor clase funcional (clase Killip) desde las áreas de emergencia hasta el alta de UCI/UC, 3) mortalidad, 4) complicaciones, y 5) tratamiento recibido.

Las arritmias se definieron como letales, aquellas que cursaron en forma de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular.

Se creó una nueva variable en los pacientes que recibieron simultáneamente tratamiento con betabloqueantes, IECA y estatinas durante el ingreso en UCI/UC.

Criterios de exclusión

Los pacientes en los que no figuraba en el registro cumplimiento alguna sobre la toma de medicación en UCI fueron excluidos.

Objetivos

Este estudio tuvo los siguientes objetivos:

- 1) Estudiar la administración de estatinas durante el ingreso en UCI/UC.
- 2) Evaluar los factores asociados con la administración de estatinas.
- 3) Evaluar si la administración de estatinas durante las primeras 24 h del IM se comportaba como un factor protector frente a la mortalidad.
- 4) Evaluar si la administración de estatinas durante el ingreso en UCI/UC se comportó como un factor protector contra el desarrollo de shock cardiogénico y arritmias letales.
- 5) Estudiar en los pacientes con IM que se trataban previamente con estatinas los efectos en la mortalidad durante su ingreso en UCI/UC de la continuación o interrupción de dicho tratamiento y, en los pacientes que no tomaban estatinas, su repercusión en la mortalidad en UCI/UC del inicio del tratamiento.
- 6) Evaluar los efectos en la mortalidad del tratamiento simultáneo con betabloqueantes, IECA y estatinas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado con la versión española del paquete estadístico SPSS v.15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) y el paquete estadístico R.2.9,1 (GNU System, Free Software Foundation, Boston, Massachusetts 02110-1301, EE. UU.). El análisis univariante se empleó para encontrar asociaciones o diferencias entre los siguientes grupos: 1) administración de estatinas y 2) no administración de estatinas. Este análisis se realizó utilizando el test ANOVA para estudiar las variables cuantitativas, tras evaluar la homogeneidad de la varianza empleando los test de Levene, χ^2 de Pearson y de Fisher. El análisis multivariante

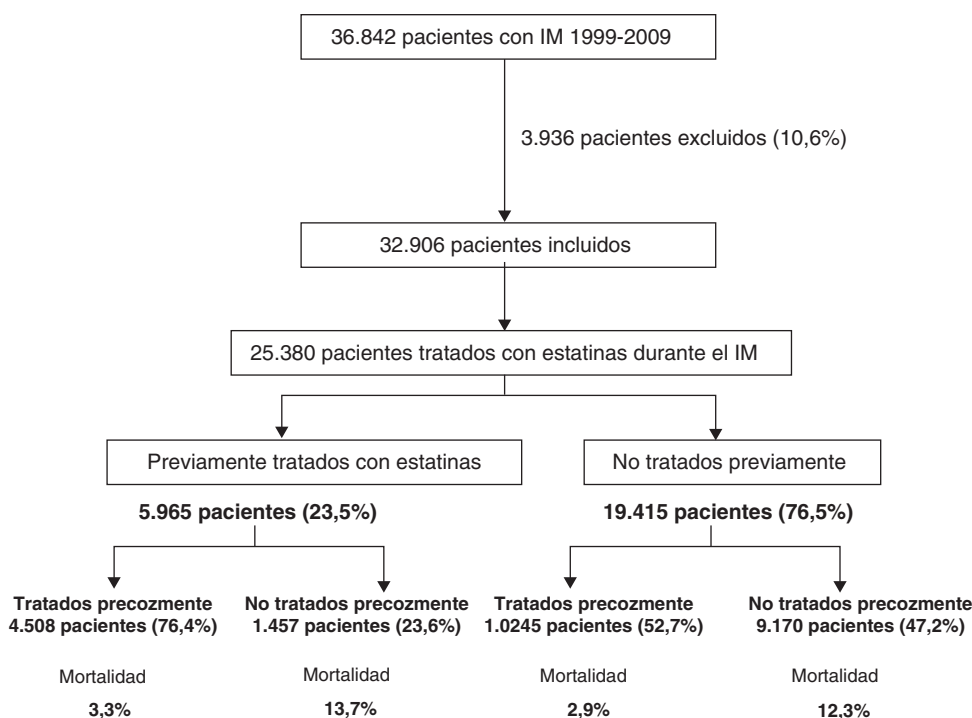


Figura 1 Diagrama de flujo de los resultados de este estudio, mostrando la mortalidad de los distintos subgrupos creados.

se realizó para evaluar cada uno de los objetivos planteados en el estudio, por lo que se obtuvieron 5 modelos.

En el análisis multivariante se incluyeron todas las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas o que fueron clínicamente relevantes. Se calcularon las OR con sus IC 95% para cada variable independiente en el análisis multivariante. Este análisis se realizó mediante regresión logística binaria con inclusión de las distintas variables independientes. La bondad del ajuste y su calibración fueron establecidas usando el test de Hosmer-Lemeshow. Se evaluaron la presencia de posibles variables confusoras y la interacción entre las variables independientes. Se definió como variable confusora aquella que producía un cambio del 20% en el valor «β» en el análisis multivariante o en el valor estadístico de Mantel-Haenszel en el modelo bivariente. Además, se realizó un estudio de validación del análisis multivariante empleando el área bajo la curva ROC. Los datos numéricos se expresaron como la media ± desviación estándar. Las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p de menos de 0,05.

Como este estudio se basó en un registro, tiene sus limitaciones, por lo que se realizó un análisis de propensión para evitar la posibilidad de sesgos y variables confusoras. Posteriormente se aplicó la técnica de matching, con estratificación en 5 subgrupos. Además, la propensión se introdujo como una nueva variable dentro del análisis multivariante, para obtener un estimador más fiable y válido de la magnitud de la asociación entre el tratamiento con estatinas y los diferentes eventos cardiovasculares (mortalidad, shock cardiogénico y arritmias letales).

Resultados

Durante el estudio se reclutaron a 36.842 pacientes con IM que ingresaron en UCI/UC. El análisis multivariante se hizo con 32.906 pacientes (fig. 1), habiendo 3.936 pacientes excluidos (10,7%), cuyos tratamientos no estaban cumplimentados en el registro. El tratamiento con estatinas durante el ingreso en UCI/UC era conocido en 25.380 pacientes, de los cuales 5.965 (23,5%) lo tomaban previamente. De estos, 4.508 (76,4%) recibieron tratamiento precoz con estatinas y mantuvieron dicho tratamiento durante su ingreso en UCI/UC. Las tasas crudas de mortalidad fueron del 3,3% en los pacientes que continuaron el tratamiento y del 13,7% en quienes se interrumpió el tratamiento ($p < 0,0001$). La continuidad precoz del tratamiento con estatinas durante el ingreso en UCI/UC se comportó como un factor protector contra mortalidad (OR 0,556; IC 95% 0,412-0,752) (tabla 1).

Un total de 19.415 pacientes no tomaban previamente estatinas; 10.245 de estos pacientes (52,8%) iniciaron el tratamiento de forma precoz. Las tasas crudas de mortalidad fueron del 2,9% en los pacientes que iniciaron el tratamiento y del 12,3% en aquellos que no lo hicieron ($p < 0,0001$). El tratamiento precoz con estatinas también fue un factor protector contra mortalidad en esta población (OR ajustada 0,603; IC 95% 0,505-0,720) (tabla 2). Mediante análisis de propensión este tratamiento continuaba siendo factor de protector contra mortalidad (OR 0,642; IC 95% 0,544-0,757).

El análisis multivariante mostró que el tratamiento precoz con estatinas era un factor protector contra mortalidad, con una OR ajustada de 0,480 (IC 95% 0,408-0,564) (tabla 3). La administración de estatinas aumentó progresiva y

Tabla 1 Análisis multivariante de la mortalidad en tre los pacientes que tomaban estatinas antes de su ingreso en UCI/UC

	Valor p	OR	IC 95% para la OR	
			Bajo	Alto
Edad	0,000	1,036	1,020	1,053
Diabetes	0,048	1,348	1,002	1,814
Killip 1	0,000	1		
Killip 2	0,000	3,731	2,431	5,726
Killip 3	0,000	8,545	5,583	13,076
Killip 4	0,000	43,968	28,198	68,557
Nitratos	0,034	0,729	0,544	0,977
Betabloqueantes	0,004	0,591	0,415	0,843
Antiarrítmicos	0,028	1,521	1,046	2,212
IM Q	0,000	1		
IM no Q	0,000	0,539	0,392	0,741
IM con bloqueo de rama izquierda	0,003	0,355	0,178	0,710
IM no especificado	0,298	0,737	0,414	1,310
Estatinas	0,000	0,556	0,412	0,752
Constante	0,000	0,003		

IM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; UC: unidad coronaria; UCI: unidad de cuidados intensivos. La continuación del tratamiento con estatinas se comportó como un factor protector contra la mortalidad (OR 0,556; IC 95% 0,412-0,752). El análisis se realizó con regresión logística binaria y en él se incluyeron 5.430 pacientes (535 pérdidas -9%). Cox y R² Snell = 0,123; R² Nagelkerke = 0,362. Test de Hosmer-Lemeshow = 0,779. Área bajo la curva ROC = 0,890 (IC 95% 0,871-0,909).

significativamente durante el transcurso del estudio, desde un 7,1% en 1998 hasta un 89,1% en 2008 (fig. 2). Los pacientes que recibieron estatinas fueron más jóvenes, con poca comorbilidad y solían estar en tratamiento con beta-bloqueantes, IECA, trombolisis, e incluso intervencionismo coronario percutáneo.

La mortalidad media fue del 8,2%; por subgrupos, la mortalidad fue del 3,0% en los pacientes tratados con estatinas y del 13,2% en los pacientes sin estatinas (p > 0,0001). El análisis de propensión también mostró una reducción de la mortalidad, con una OR ajustada de 0,518 (IC 95% 0,447-0,601).

Tabla 2 Análisis multivariante de la mortalidad entre los pacientes que no estaban en tratamiento con estatinas antes del ingreso en UCI/UC

	p	OR	IC 95% para la OR	
			Bajo	Alto
Edad	0,000	1,049	1,041	1,058
Fumador/a	0,007	0,750	0,609	0,924
Diabetes	0,005	1,260	1,074	1,478
Killip 1	0,000	1		
Killip 2	0,000	2,698	2,186	3,330
Killip 3	0,000	5,448	4,377	6,781
Killip 4	0,000	28,473	22,853	35,476
Nitratos	0,001	0,778	0,666	0,907
IECA	0,000	0,529	0,445	0,628
Betabloqueantes	0,000	0,680	0,558	0,829
Antiarrítmicos	0,000	1,488	1,245	1,779
IM Q	0,000	1		
IM no Q	0,000	0,521	0,435	0,624
IM con bloqueo de rama izquierda	0,132	0,749	0,514	1,091
IM no especificado	0,003	0,583	0,411	0,828
Estatinas	0,000	0,603	0,505	0,720
Constante	0,000	0,002		

IM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; OR: odds ratio; UC: unidad coronaria; UCI: unidad de cuidados intensivos. El inicio precoz del tratamiento con estatinas fue factor protector frente a mortalidad (OR ajustada 0,603; IC 95% 0,505-0,720). Análisis realizado con cero pérdidas. Análisis de Cox y R² Snell = 0,381; R² Nagelkerke = 0,289. Test de Hosmer-Lemeshow = 0,214. Área bajo la curva ROC = 0,882 (IC 95% 0,871-0,893).

Tabla 3 Análisis multivariante considerando a la mortalidad como variable dependiente

	p	OR	IC 95% para OR	
			Bajo	Alto
Edad	0,000	1,050	1,042	1,058
Tabaquismo	0,006	0,759	0,624	0,923
Diabetes	0,011	1,215	1,047	1,411
Killip 1	0,000	1		
Killip 2	0,000	3,080	2,548	3,723
Killip 3	0,000	6,399	5,232	7,825
Killip 4	0,000	30,759	24,565	38,515
Nitritos	0,018	0,839	0,726	0,970
IECA	0,000	0,731	0,625	0,856
Betabloqueantes	0,000	0,676	0,567	0,806
Antiarrítmicos	0,000	1,478	1,239	1,762
IM Q	0,000	1		
IM no Q	0,000	0,613	0,522	0,719
IM con bloqueo de rama izquierda	0,030	0,673	0,471	0,963
IM no especificado	0,078	0,734	0,521	1,035
Estatinas	0,000	0,480	0,408	0,564
ICP	0,000	0,518	0,391	0,686
Constante	0,000	0,005		

IM: infarto de miocardio; IC: Intervalo de confianza; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; OR: odds ratio.

El análisis multivariante fue realizado con 32.906 pacientes (con 3.936 pérdidas -10,7%-). Este análisis demostró que el tratamiento precoz con estatinas durante el ingreso en UCI/UC actuó como factor protector contra la mortalidad (OR ajustada 0,480, IC 95% 0,408-0,564), con un coeficiente de Hosmer-Lemeshow de 0,993. La tasa media de clasificación fue 94,1%. Área bajo la curva ROC 0,896 (IC 95% 0,889-0,902).

La mortalidad acumulada fue del 9,8%. La tasa de mortalidad cruda para los pacientes tratados con estatinas fue del 3,7%, mientras que fue del 13,7% en los pacientes que no fueron tratados con estatinas ($p < 0,0001$). La administración precoz de estatinas se comportó como un factor protector contra mortalidad en el análisis multivariante, realizando regresión logística binaria (OR ajustada 0,604; IC 95% 0,379-0,963) y análisis de propensión (OR ajustada 0,476; IC 95% 0,297-0,762).

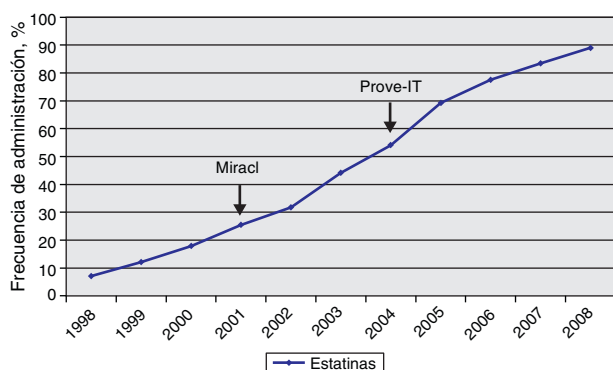


Figura 2 Frecuencia de la administración de estatinas durante la fase aguda del IM desde enero de 1998 hasta diciembre de 2008, tanto en los pacientes con SCA en tratamiento previamente con estatinas como en aquellos que no se trataban. Marcados con flechas, las fechas de los estudios más relevantes que demostraron efectos beneficiosos de las estatinas en el SCA.

La administración precoz de estatinas también se comportó como un factor protector frente a la incidencia de shock cardiogénico (OR ajustada 0,409; IC 95% 0,370-0,452) (tabla 4). Utilizando análisis de propensión, la OR ajustada fue de 0,562 (IC 95% 0,414-0,768). Del mismo modo, también demostró ser factor protector frente al desarrollo de arritmias letales (OR ajustada 0,600; IC 95% 0,526-0,685) (tabla 5). Utilizando análisis de propensión, la OR ajustada fue de 0,686 (IC 95% 0,621-0,759).

En los pacientes que tomaron sinérgicamente la triple terapia betabloqueantes, IECA y estatinas ($n = 5.555$), se observó una OR menor que de forma separada para mortalidad (OR ajustada 0,397; IC 95% 0,295-0,535) (tabla 6). Mediante análisis de propensión, la OR fue de 0,471 (IC 95% 0,376-0,591), menor que para cada fármaco de forma aislada.

Discusión

Los resultados obtenidos soportan la posible existencia de un claro beneficio del tratamiento con estatinas si es administrado de forma precoz en el IM. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros registros clínicos, que reportaron reducción de la mortalidad^{11,18,19} o incluso de variables combinadas de eventos cardiovasculares²⁰. Como en la mayoría de los registros, los grupos tratados y no tratados con estatinas fueron heterogéneos, un hecho que es evidente porque no se aleatorizaron. En este estudio, las estatinas también fueron administradas en una población heterogénea y esto podría explicar la marcada diferencia entre las distintas

Tabla 4 Análisis multivariante de la incidencia de shock cardiogénico

	p	OR	IC 95% para OR	
			Bajo	Alto
Edad	0,000	1,031	1,027	1,035
ICP	0,000	1,640	1,401	1,921
Sexo femenino	0,000	1,322	1,203	1,452
Diabetes	0,000	1,300	1,189	1,421
IM previo	0,000	1,478	1,333	1,639
IECA	0,000	0,516	0,471	0,565
Estatinas	0,000	0,409	0,370	0,452
Betabloqueantes	0,000	0,381	0,342	0,425
IM anterior	0,000	1		
IM inferior	0,000	0,651	0,590	0,718
IM lateral	0,001	1,322	1,123	1,557
IM combinado	0,023	0,530	0,307	0,916
IM en otras localizaciones	0,000	0,698	0,589	0,828
IM Q	0,000	1		
IM no Q	0,000	0,498	0,446	0,557
IM con bloqueo de rama izquierda	0,363	1,257	0,768	2,057
IM no especificado	0,013	0,762	0,615	0,945
Isquemia vascular periférica previa	0,030	1,227	1,020	1,475
Constante	0,000	0,044		

IM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; OR: odds ratio.

Análisis realizado con 1.328 pérdidas (3,6%). Cox y R² Snell = 0,097; R² Nagelkerke = 0,189. Test de Hosmer-Lemeshow = 0,539. Área bajo la curva ROC = 0,794 (0,710-0,812).

Tabla 5 Análisis multivariante para evaluar la probabilidad de aparición de arritmias letales

	p	OR	IC 95% para OR	
			Bajo	Alto
Estatinas	0,000	0,555	0,488	0,630
Dislipidemia	0,005	0,838	0,741	0,948
Coronariopatía previa	0,004	0,487	0,296	0,799
Tratamiento previo con antiarrítmicos	0,000	3,834	3,272	4,492
Killip 1	0,000	1		
Killip 2	0,000	2,030	1,743	2,364
Killip 3	0,000	2,414	2,024	2,878
Killip 4	0,000	3,893	3,236	4,684
Taquicardia sinusal	0,004	0,185	0,058	0,592
Bloqueo A-V de alto grado	0,000	0,382	0,266	0,549
IM anterior	0,000	1		
IM inferior	0,000	0,753	0,656	0,864
IM lateral	0,438	1,096	0,869	1,384
IM combinado	0,000	0,490	0,333	0,722
IM en otras localizaciones	0,109	0,867	0,729	1,032
IECA	0,000	0,792	0,699	0,897
ICP	0,000	1,450	1,202	1,750
Constante	0,000	0,097		

IM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; OR: odds ratio.

Análisis realizados con un 6,3% de pérdidas. Cox y R² de Snell = 0,031; R² de Nagelkerke = 0,703. Test de Hosmer-Lemeshow = 0,327. Área bajo la curva ROC = 0,828 (95% CI, 0,812-0,842).

Tabla 6 Análisis multivariante de la mortalidad para evaluar si el tratamiento combinado betabloqueantes-IECA-estatinas tenía menor OR que cada tratamiento de forma independiente

	p	OR	IC 95% para OR	
			Bajo	Alto
Terapia combinada	0,000	0,397	0,295	0,535
Edad	0,000	1,050	1,042	1,058
Fumador-a	0,001	0,716	0,588	0,872
Antecedentes familiares de patología cardiovascular	0,003	0,580	0,405	0,831
Presión arterial sistólica alterada	0,024	0,994	0,990	0,999
Frecuencia cardiaca alterada	0,003	1,007	1,002	1,011
Killip 1	0,000	1		
Killip 2	0,000	2,788	2,283	3,405
Killip 3	0,000	5,614	4,526	6,963
Killip 4	0,000	42.404	34.517	52.093
IM anterior	0,000	1		
IM inferior	0,000	0,517	0,438	0,609
IM lateral	0,267	1,172	0,886	1,550
IM combinado	0,014	0,368	0,165	0,820
IM de otras localizaciones	0,011	0,535	0,331	0,865
IM Q	0,000	1		
IM no Q	0,000	0,419	0,324	0,542
IM con bloqueo de rama izquierda	0,862	1,064	0,529	2,140
IM no especificado	0,464	0,822	0,486	1,389
Constante	0,000	0,002		

IM: infarto de miocardio; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; OR: odds ratio. Análisis realizado con cero pérdidas. Cox y R^2 Snell = 0,158; R^2 Nagelkerke = 0,394. Test de Hosmer-Lemeshow = 0,680. Área bajo la curva ROC = 0,882 (IC 95% 0,840-0,902).

tasas de mortalidad cruda observadas. A pesar de esto, y como demuestran nuestros resultados, todos los estudios que realizaron regresión logística y análisis de propensión mostraron un claro y relativamente constante beneficio a favor de la administración precoz de estatinas. Estos análisis podrían tener una fuerte relación causa-efecto, concuerdan con los resultados de los ensayos clínicos MIRACL⁵ y Prove-IT-TIMI 22⁸, y sugieren que el tratamiento con estatinas debe administrarse precozmente en el IM. En los ensayos clínicos A-to-Z⁷, Florida⁶ y PACT²¹, los resultados desfavorables (ausencia de eficacia) no fueron relacionados con ausencia de seguridad en la administración de estatinas, y esto puede ser explicado porque la potencia para encontrar una reducción en la mortalidad o de la variable combinada fue insuficiente.

Un hallazgo importante que coincide con los resultados de los estudios NRMI¹¹ y PRISM²⁰ es que tanto la combinación del tratamiento con estatinas como el inicio precoz durante el IM se comportaron como factores protectores, mientras que la interrupción del tratamiento se relacionó con un aumento en la mortalidad significativo^{11,18-20}. Esto nos hace considerar la necesidad de no interrumpir el tratamiento con estatinas durante la fase aguda del IM.

Los efectos por los que las estatinas podrían causar una reducción precoz de la mortalidad son ampliamente conocidos²², particularmente la reducción que hemos detectado en el desarrollo de shock cardiogénico o arritmias letales, hallazgos similares a los obtenidos en el registro NRMI¹¹. Resulta interesante que, a pesar de no existir guías clínicas establecidas, pueda observarse que más del 50%

de los pacientes de varios registros internacionales reciben estatinas en la fase aguda del SCA, y que la frecuencia de esta administración ha sido particularmente alta en los últimos años. Otro aspecto interesante que ha sido analizado en este estudio es el posible efecto positivo de la combinación de estatinas con betabloqueantes e IECA, que podría relacionarse con un efecto sinérgico de los 3 fármacos.

Limitaciones

Este estudio fue realizado a partir de un registro clínico (ARIAM). Este registro no se diseñó específicamente para evaluar la administración de estatinas, lo que explica la ausencia de ciertas variables que podrían haber enriquecido el estudio, tales como el momento exacto de administración (aunque sí se especifica si fue en las primeras 24 h o con posterioridad), la estatina utilizada y su dosificación. Tampoco se tuvieron en cuenta a los pacientes que no ingresaron en UCI/UC, ya que no figuran en el registro.

El seguimiento no se pudo realizar en algunos pacientes. En la mayor parte de los casos, solo conocemos la mortalidad al alta de UCI/UC. Además, como no se trata de un ensayo clínico, no hubo aleatorización. Aunque el análisis de propensión se asocia habitualmente con ciertas limitaciones, como la necesidad de un volumen muestral amplio o la existencia de covariables que no han sido recopiladas, estas limitaciones se minimizaron en este estudio debido a las características del registro ARIAM. Aunque la precisión de este método no puede compararse con la de un estudio

aleatorizado, sus resultados consiguen una buena aproximación a la que se obtendrían con estos. Sin embargo, este estudio observacional no puede excluir factores de confusión clínicos y hospitalarios.

Como la mayor mortalidad de los pacientes con IM que ingresaron en UCI/UC se produce durante las primeras 24 h de hospitalización, probablemente se genere un sesgo en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Teniendo esto en cuenta, se condujo un nuevo estudio seleccionando 30.153 pacientes (81,84%) que permanecieron en UCI/UC durante un periodo mayor de 24 h. Los resultados mantienen la afirmación del efecto protector del tratamiento con estatinas, con una OR 0,666 (IC 95% 0,573-0,785) frente a mortalidad; 0,801 (IC 95% 0,702-0,930) frente a la incidencia de shock cardiogénico, y 0,845 (IC 95% 0,751-0,951) contra arritmias letales. La OR para un efecto combinado de la triple terapia estatinas, betabloqueantes e IECA fue 0,497 (IC 95% 0,381-0,647). En esta población también estudiamos a 4.584 pacientes que previamente estaban siendo tratados con estatinas, obteniendo una OR 0,644 (IC 95% 0,451-0,920) contra mortalidad; y a 14.774 pacientes que no tomaban previamente estatinas, con una OR 0,636 (IC 95% 0,516-0,783).

Conclusiones

Este análisis proporciona nueva evidencia para soportar la hipótesis de que las estatinas suponen un efecto cardioprotector directo cuando son administradas de forma precoz en contexto de un IM. Además, la interrupción de su administración podría incrementar la mortalidad. Sin embargo, se necesitan nuevos ensayos clínicos para confirmar estos hallazgos.

Adendum

Parte de los datos aportados en este manuscrito han sido publicados como tesis doctoral²³.

Trabajo realizado bajo el apoyo del PAI CTS-606 y dedicado a la memoria de D. Juan José Rodríguez García.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Anand SS. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. *BMJ*. 2003;326:1407-1408. *Vasc Med*. 2003;8:289-90.
- Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2004;164:1427-36.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al., Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
- Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG, van Veldhuisen DJ, Fluvastatin on Risk Diminishment after Acute myocardial infarction study group. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2002;23:1931-7.
- De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al., A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
- Van der Harst P, Voors AA, van Veldhuisen DJ. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;351:714-7.
- Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2046-56.
- Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166:1814-21.
- Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al., National Registry of Myocardial Infarction 4 Investigators. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96:611-6.
- Spencer FA, Allogrone J, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Granger CB, et al., GRACE Investigators. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med*. 2004;140:857-66.
- Cuculi F, Radovanovic D, Eberli FR, Satuffer JC, Bertel O, Erne P, AMIS Plus Investigators. The impact of statin treatment on presentation mode and early outcomes in acute coronary syndromes. *Cardiology*. 2008;109:156-62.
- Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, Wallentin L, Van de Werf F, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2006;27:1799-804.
- Aguayo de Hoyos E, Reina Toral A, Colmenero Ruiz M, Barranco Ruiz M, Pola Gallego de Guzmán MD, Jiménez Quintana MM. Analysis of delays in the treatment of acute coronary syndrome. Data in the Registry ARIAM. *Med Intensiva*. 1999;23:280-7.
- Reina Toral A, Aguayo de Hoyos E, Colmenero Ruiz M, Camacho Víctor A, Medina García P, Fernández Sacristán MA. Mortality in acute myocardial infarction. *Med Intensiva*. 1999;23:288-93.
- González Díaz F, Guerrero Gómez FJ, Martínez Coronel JF, Vicente Rull J, Martín Rubí JC, Ortiz del Pino AM. Fibrinolytic agents in the ARIAM project. Exclusion reasons and complications. *Med Intensiva*. 1999;23:294-300.
- Stenstrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*. 2001;285:430-6.

19. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolski KE, Lincoff AM, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001;357:1063–8.
20. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD, Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105:1446–52.
21. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ, Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) Investigators; Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) Investigators. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004;148:e2.
22. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection—more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*. 2009;122:30–43.
23. Ruiz Bailén M. Administración de estatinas durante la fase aguda del infarto agudo de miocardio [tesis doctoral]. Jaén: Universidad de Jaén; 2010.