



EDITORIAL

Tratamiento con estatinas en los pacientes de más edad en 2018: cuándo, cómo y por qué

Statins in elderly patients in 2018: When, how, and why

Isabel Lozano-Montoya^{a,*} y Francesc Formiga^b^a Servicio de Geriatria, Hospital Central de La Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid, España^b Programa de Geriatria, Servicio Medicina Interna, IDIBELL Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Las estatinas son el grupo de medicamentos más utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia con el fin de disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares¹, aunque su uso en el paciente de más edad es un debate abierto.

El mecanismo de acción de las estatinas es bien conocido, reducen la síntesis de colesterol en el hígado al inhibir de manera competitiva la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa. También disminuyen los niveles de triglicéridos y pueden aumentar levemente los niveles de c-HDL. Sus efectos cardiovasculares se extienden más allá de sus efectos sobre los lípidos e incluyen la estabilización de la placa aterosclerótica, efectos antiinflamatorios, inhibición de la función plaquetaria, inhibición de la proliferación de células del músculo liso vascular y la mejora de la función del endotelio vascular².

El objetivo de este editorial es reflexionar sobre el debate del uso de las estatinas en el paciente anciano, grupo de edad en que la evidencia en el tratamiento, sobre todo en prevención primaria en pacientes octogenarios y nonagenarios, es escasa y la preocupación por los efectos secundarios es mayor.

La comorbilidad y la polifarmacia frecuentes en la población mayor suponen que pueda ser más susceptible a los efectos adversos de las estatinas con un mayor riesgo de interacciones farmacológicas, aunque la realidad mostrada en estudios recientes³ es que las estatinas son igualmente toleradas. Así los mayores de 75 años que recibieron estatinas manifestaron menos efectos secundarios de cualquier clase (41,3% vs. 46,6%; $p = 0,003$) y menos mialgias (27,3% vs. 33,3%; $p < 0,001$) que los más jóvenes.

Los efectos secundarios relacionados con el uso de estatinas más importantes son musculares¹; además, hay algunos menos frecuentes que es importante tener en cuenta en las personas mayores. Así un posible efecto es el de la posibilidad de tener un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, mayor con las estatinas de mayor potencia y con altas dosis. No obstante, en general el beneficio en la reducción del riesgo cardiovascular supera el riesgo de

desarrollar diabetes, por lo que se recomienda su uso^{1,4}. Un tema muy debatido pero en el que no hay datos concluyentes es el efecto de las estatinas en la función cognitiva^{1,5,6}. Respecto a un importante síndrome geriátrico como son las caídas, no se ha encontrado relación entre estas y las estatinas⁷.

En el apartado donde existe más diversidad de opinión es en el uso de las estatinas en prevención primaria, evidentemente siempre de forma complementaria con las modificaciones en el estilo de vida: dieta baja en grasas saturadas, ejercicio físico y pérdida de peso en aquellos pacientes que lo precisen^{1,8,9}.

La mayoría de la evidencia disponible en prevención primaria de eventos cardiovasculares en adultos mayores de 75 años se basa en subanálisis de estudios realizados en población más joven^{1,8-14}.

Para tomar la decisión de realizar una prevención primaria es importante conocer con precisión el riesgo cardiovascular en adultos mayores y esto no es fácil. Las escalas para valoración del riesgo cardiovascular difieren entre las diferentes guías: Pooled Cohort Risk Equation (AHA), Systemic Coronary Risk Estimation (ESC), Framingham Risk Score (CCS), QRISK[®] 2 (NICE), esta última es la única validada en octogenarios. Además, ninguna de estas escalas evalúan la situación funcional o cognitiva^{1,8-13}.

Las guías americanas del 2018 y 2019 sugieren la medición del calcio coronario como un elemento a tener en cuenta en la estimación del riesgo cardiovascular. Una puntuación de cero sugiere que el tratamiento con estatinas probablemente no conlleve un beneficio clínico, por lo que debería evitarse. La evaluación de la fragilidad y los biomarcadores como la homocisteína no están establecidos^{1,8,15}.

Actualmente, las guías más recientes sí recomiendan el tratamiento con estatinas en prevención primaria en adultos entre 40-75 años con riesgo intermedio de eventos cardiovasculares (y factores asociados), en aquellos con alto riesgo cardiovascular o con niveles de c-LDL ≥ 190 mg/dl^{1,12-14}, pero reconocen que la evidencia en el uso de estatinas en el adulto mayor es limitada, basada en escasa población incluida en ensayos clínicos por encima de los 75 años, con resultados dispares^{1,8,9}. A pesar de ello, dados los beneficios encontrados en subpoblaciones, se recomienda mantener el tratamiento con estatinas si no hay una causa (deterioro

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ilozanom@salud.madrid.org (I. Lozano-Montoya).

funcional o cognitivo, o esperanza de vida reducida) que justifique su retirada¹. Además, la guía americana recomienda iniciar tratamiento con estatinas de intensidad moderada en pacientes mayores de 75 años con c-LDL entre 70-189 (1b)¹. Metaanálisis posteriores a la publicación de esta guía confirman la línea del beneficio terapéutico de las estatinas, aunque solo un 11% (n=19.772) de los pacientes incluidos eran > 65 años y menos del 2% (n=3.306) fueron > 75 años, por lo que sus resultados no son generalizables a toda la población de más edad¹⁶. Recientemente, Ponce et al.¹⁷, en otro metaanálisis, reportan que las estatinas reducen el riesgo de enfermedad arterial coronaria y de IAM en un 21 y un 55%, comparados con placebo en prevención primaria, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en mortalidad cardiovascular o mortalidad por cualquier causa, insuficiencia cardíaca, revascularización y ACV.

Menos dudas de los beneficios de las estatinas existen en prevención secundaria en cuanto a la reducción de mortalidad global y cardiovascular, IAM y enfermedad arterial coronaria^{1,9,12-14}. Por ello, las guías americanas recomiendan iniciar o mantener dicho tratamiento en mayores de 75 años en prevención secundaria¹. Se debe destacar que un metaanálisis reciente no ha reportado reducción del riesgo de ACV ni de insuficiencia cardíaca comparadas con placebo¹⁷.

Un aspecto muy interesante es el del papel de las estatinas en algunas enfermedades, como la enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes mellitus. La guía americana del 2018 recomienda el tratamiento con estatinas de intensidad moderada en aquellos pacientes con ERC (hasta 75 años) y c-LDL entre 70-189 y un riesgo cardiovascular intermedio o alto. En los pacientes con ERC en diálisis en tratamiento con estatinas, se recomienda mantenerlas, pero si no están en tratamiento con estatinas no se recomienda iniciar dicho tratamiento¹. Esta misma guía recomienda tanto mantener el tratamiento con estatinas en diabéticos mayores de 75 años, como iniciar dicho tratamiento después de un balance riesgos-beneficios¹.

Iniciar un tratamiento no debe estar reñido con desprescribirlo cuando esté indicado; no obstante, el tratamiento hipolipemiante frecuentemente se mantiene incluso en el último año de vida¹⁸. Algunos factores que explicarían este hecho serían el rechazo del paciente o la familia a suspender el tratamiento y la reticencia por parte del médico generalista a retirar un tratamiento pautado por un especialista, entre otros. Sin embargo, al final de vida se deben priorizar tratamientos enfocados a mejorar la calidad de vida y no aquellos orientados a modificar la evolución de la enfermedad. Para apoyar la prescripción adecuada en la etapa final de vida se han desarrollado los criterios STOPP-Frail/STOPP-Pal, recientemente traducidos al castellano, que consideran la retirada de las estatinas en pacientes en fase final de vida^{19,20}.

En definitiva, las estatinas son fármacos seguros y bien tolerados en los adultos mayores.

El beneficio del tratamiento con estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares en prevención secundaria está bien establecido, sin embargo, no está claro su papel en prevención primaria en los pacientes de más edad (mayores de 75 años). El tratamiento con estatinas debe ser considerado en prevención primaria en los pacientes de más edad después de un análisis cuidadoso de riesgos frente a beneficios, teniendo en cuenta la comorbilidad, la situación funcional y cognitiva, la polifarmacia y las potenciales interacciones farmacológicas, así como la esperanza de vida. Se necesitan más estudios prospectivos aleatorizados que determinen la eficacia de estos tratamientos y posibles combinaciones en prevención primaria de eventos cardiovasculares en los pacientes mayores de 75 años. La valoración geriátrica integral es clave para evitar el posible sobretratamiento de los pacientes sin beneficio clínico y que se exponen a un riesgo aumentado de efectos

secundarios e interacciones farmacológicas, así como para evitar una infrautilización de las estatinas en prevención primaria en los pacientes de medio y alto riesgo cardiovascular. Ensayos clínicos en marcha, tales como Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE, NCT02099123) en pacientes australianos o Statins In The Elderly (SITE, NCT02547883) en Francia, pueden aportar información valiosa sobre los efectos de las estatinas en prevención primaria en el adulto mayor.

También es necesario desarrollar estimadores del riesgo cardiovascular adecuados en la población con alta comorbilidad de más edad y sería recomendable unificar las recomendaciones en el manejo de la dislipidemia en el adulto mayor en forma de guías clínicas.

Bibliografía

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 ACC/AHA/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;139:e1082–e143.
2. Oesterle A, Liao JK. The pleiotropic effects of statins —From coronary artery disease and stroke to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17:222–32.
3. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, et al. Statin use and adverse effects among adults > 75 years of age: Insights from the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008546.
4. Pínto X, Formiga F. Statins, diabetes risk and the treatment of hypercholesterolemia in elderly people. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47:243–4.
5. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39:e38–81.
6. Tan B, Rosenfeldt F, Ou R, Stough C. Evidence and mechanisms for statin-induced cognitive decline. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;27:1–10.
7. Venegas Sanabria LC, Barbosa Balaquera S, Suarez Acosta AM, García Peña AA, Cano Gutiérrez CA. Statin and risk of falls in the elderly: A systematic review of the literature. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:317–21.
8. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678. [Epub ahead of print].
9. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
10. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32:1263–82.
11. Clinical Guideline Centre. Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE Clinical Guidelines, N.º 181. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014. [consultado 6 May 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248067/>
12. Tibrewala A, Jivan A, Oetgen WJ, Stone NJ. A comparative analysis of current lipid treatment guidelines: Nothing stands still. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:794–9.
13. Hawley CE, Roefaro J, Forman DE, Orkaby AR. Statins for primary prevention in those aged 70 years and older: A critical review of recent cholesterol guidelines. *Drugs Aging*. 2019. doi: 10.1007/s40266-019-00673-w. [Epub ahead of print].
14. Yandrapalli S, Gupta S, Andries G, Cooper HA, Aronow WS. Drug therapy of dyslipidemia in the elderly. *Drugs Aging*. 2019;36:321–40.
15. Formiga F, Vidán MT, Ariza-Solé A, Martínez-Sellés M. Reflections on the importance of frailty in the assessment of cardiovascular risk in the elderly. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:1008–10.
16. Armitage J, Baigent C, Barnes E. Efficacy and safety of statin therapy in older people: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407–15.
17. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, Serrano V, Rodríguez-Gutiérrez R, Spencer-Bonilla G, et al. Lipid-lowering agents in older individuals: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1585–94.
18. Morin L, Vetrano DL, Grande G, Fratiglioni L, Fastbom J, Johnell K. Use of medications of questionable benefit during the last year of life of older adults with dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:551, e1–e7.
19. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPP-Frail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): Consensus validation. *Age Ageing*. 2017;46:600–7.
20. Delgado-Silveira E, Mateos-Nozal J, Muñoz García M, Rexach Cano L, Vélez-Díaz-Pallarés M, Albeniz López J, et al. [Inappropriate drug use in palliative care: SPANISH version of the STOPP-Frail criteria (STOPP-Pal)]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54:151–5.