

# Estatinas en adultos mayores, una población creciente



Karla Andrea Soto Hernández<sup>a</sup>, Omar Loza Escutia<sup>a</sup>,  
Nayeli García Mendoza<sup>a</sup>, Karen Guadalupe Rodríguez Galván<sup>a</sup>,  
Leticia Sánchez-Reyes<sup>b</sup>, Guillermo Fanghanel Salmón<sup>b,c</sup>

## Resumen

El riesgo cardiovascular es responsable de un cuarto de las muertes por enfermedad coronaria, y dentro de estos pacientes el 75% son mayores de 65 años de edad, población a la que nos enfocaremos en esta revisión. Por ello es de suma importancia considerar tanto los beneficios clínicos como económicos de una terapia preventiva en este grupo poblacional. La prescripción en los ancianos se ha convertido en la actualidad en una cuestión compleja que tiende a incrementar el uso irracional de los fármacos, los errores de medicación, los efectos adversos, así como la subutilización o sobreutilización de los mismos. Las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), son consideradas como el tratamiento hipolipemiante de primera elección para la disminución del riesgo cardiovascular y a pesar de no haber publicaciones enfocadas en el uso exclusivo de estatinas en la población de adultos mayores así como de múltiples controversias, se pueden encontrar beneficios similares a los percibidos en poblaciones más jóvenes, pero con un enfoque en preventión primaria en la población de edad avanzada.

**Palabras clave:** Estatinas, adultos mayores, ateroesclerosis en el adulto mayor.

## Statins used in the elderly, a growing population

### Abstract

The cardiovascular risk is responsible for a quarter splits of deaths by coronary illness and inside these patients, three quarter splits are greater than 65 years old. Because of it, it's very important to consider the clinical and economic benefits of a preventive therapy in this population group. The statins (inhibiting of the HMG-CoA reductasa), are considered as the greater hypolipemic therapy election for decrease the cardiovascular risk and in spite of not there to be publications focused in the exclusive use of statins in the population of older adults, besides multiple controversies, similar benefits to them can be found perceived in younger populations, but with a focus in primary prevention in the population of advanced age.

**Keywords:** Statins, older adults, atherosclerosis in the older adult.

<sup>a</sup>Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General de México. México, DF.

<sup>c</sup>Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

Correo electrónico: gfangh@yahoo.com

Recibido: 24-julio-2012. Aceptado: 13-septiembre-2012.

## INTRODUCCIÓN

En México como en el resto de la población mundial, el descenso de la mortalidad, el incremento de la esperanza de vida y la disminución en la tasa de

fecundidad, han dado lugar a un envejecimiento poblacional progresivo y evidente. Se calcula que en el planeta viven 600 millones de personas mayores de 60 años, se proyecta que en el 2025 se duplicará y en el 2050 llegará a 2000 millones de adultos mayores<sup>1</sup>. El incremento de la esperanza de vida es un indicador de la mejoría del estado de salud en la población de edad temprana, pero se relaciona con edades mayores con tasas elevadas de enfermedades crónicas y degenerativas que afectan su calidad de vida. El aumento de los niveles de bienestar registrados permitió una ganancia significativa en la expectativa de vida de la población, que alcanzó 67.7 años para los varones y 73.5 años para las mujeres en 1990. Entre 1990 y 2010 se ganaron 4.8 años en la esperanza de vida de la población; el incremento para las mujeres fue de 4.3 años, mientras que para los varones fue de 5.4 años; ello permitió disminuir la diferencia entre las expectativas de vida de ambos a 4.7 años<sup>2</sup>.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), a todo individuo mayor de 60 años se le llama en forma indistinta persona de la tercera edad o adulto mayor, sin embargo, en esta revisión unificaremos estos términos en “adultos mayores”. En este grupo también se redefine como de edad avanzada a los que tienen entre 60 y 74 años; de 75 a 90 son viejos o ancianos y a los que sobrepasan los 90 se les denomina grandes longevos. Según la estimación del Consejo Nacional de Población (CONAPO), en 2010 el país registra 53.2 millones de hombres y 55.2 millones de mujeres. Se estima que residen 30.5 millones de personas menores de 15 años (28.1%), cerca de 29.3 millones tienen entre 15 y 29 años (27%); alrededor de 39.2 millones (36.2%) tienen entre los 30 a 59 años, mientras que los adultos mayores son 9.4 millones (8.7%).

Dentro de este grupo poblacional, las enfermedades más frecuentes son hipertensión arterial, diabetes, enfermedades del corazón, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, todas ellas, ya sea solas o en conjunto, son factores de riesgo cardiovascular que afectan a una población sumamente creciente y de salud frágil. Cerca de 6 por cada 10 defunciones registradas en la población general en el 2007 se debieron principalmente a las siguientes

7 causas de muerte, ordenadas de mayor a menor frecuencia: diabetes mellitus, tumores malignos, enfermedades isquémicas del corazón, del hígado, cerebrovasculares, crónicas de las vías respiratorias inferiores y accidentes por transporte. En los adultos mayores destacan las enfermedades isquémicas del corazón como la principal causa de muerte en hombres (15.2%), y la segunda en mujeres (13.9%); para estas últimas, la principal causa de muerte es la diabetes mellitus (18.3%), en tanto que para los hombres resulta ser la segunda causa (14.6%)<sup>3</sup>. En ambos sexos, la tercera causa de muerte son los tumores malignos con proporciones muy similares<sup>4</sup>.

La prescripción en los ancianos se ha convertido en la actualidad en una cuestión compleja que tiene de a incrementar el uso irracional de los fármacos, los errores de medicación, los efectos adversos, así como la subutilización o sobreutilización de éstos, situación íntimamente relacionada con las enfermedades crónicas y la edad de los pacientes.

Las anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas son un importante factor predisponente de aterosclerosis, y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>5</sup>. La cardiopatía coronaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población de edad avanzada. Aproximadamente el 80% de las muertes causadas por enfermedades del corazón se producen en este grupo de edad<sup>6</sup>. Casi el 25% de hombres y el 42% de las mujeres mayores de 65 años, presentan cifras anormales de colesterol total en suero con nivel superior a 240 mg/dL<sup>7</sup>.

El potencial para el beneficio del tratamiento en esta población de adultos mayores es alto, ya que al disminuir los niveles de lípidos se disminuye significativamente el desarrollo de enfermedades del corazón o el riesgo de experimentar un derrame cerebral<sup>8,9</sup>. Un análisis de más de 90,000 personas, mostró que la reducción de 10% en la concentración de colesterol LDL reduce el riesgo de ictus en un 15.6%. El efecto positivo de las estatinas sobre el accidente cerebrovascular depende principalmente de la reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de sus efectos pleiotrópicos<sup>10</sup>.

Las estatinas, actúan inhibiendo competitivamente la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima

Las anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas son un factor predisponente de aterosclerosis, y aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. La cardiopatía coronaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población de edad avanzada. Aproximadamente el 80% de las muertes causadas por enfermedades del corazón se producen en este grupo de edad.



Bjwebbiz

A (HMG-CoA) reductasa, enzima que regula la síntesis de colesterol. Podemos dividir a las estatinas en 2 grupos: naturales obtenidas por fermentación (lovastatina, mevastatina, simvastatina y pravastatina) y sintéticas (fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina).<sup>11</sup> La diferencia entre ellas radica en la acción prolongada de las sintéticas, en comparación con las naturales. La disminución de la síntesis hepática de colesterol regula la síntesis de los receptores de LDL, lo que estimula su aclaramiento en el plasma hacia los hepatocitos y reduce sus valores al mismo tiempo que disminuye la concentración plasmática de triglicéridos y aumenta el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>12</sup>. Las dosis mínimas eficaces de las estatinas en la prevención de la ECV son: fluvastatina 20 mg/día, atorvastatina 10 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, rosuvastatina 20-40 mg/día y pravastatina 40 mg/día<sup>13</sup>. Según ensayos clínicos, estas dosis consiguen entre 20 y 30% de reducción del LDL<sup>14</sup>.

Los adultos mayores son más propensos a recibir medicamentos con un alto potencial de interacciones fármaco-fármaco con estatinas, tales como los medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial, arritmias o insuficiencia cardíaca<sup>15,16</sup>. Más de la mitad del reporte de casos de rabdomiolisis asociado con el uso de estatinas en la década de 1990 y principios de 2000 se cree que involucran interacciones fármaco-fármaco con los agentes que

influyen en el metabolismo de las estatinas<sup>17</sup>. Este hecho pone de relieve la necesidad de considerarlos medicamentos concomitantes y las condiciones de comorbilidad en el manejo de la dislipidemia mixta en los ancianos. Los retos de la identificación de las estatinas, la intolerancia en pacientes de edad avanzada y la forma de gestionar de forma eficaz la terapéutica son el objetivo de la presente revisión.

Independientemente de la edad, la frecuencia absoluta de acontecimientos adversos (AE) entre las estatinas comparados con placebo son muy bajos en los reportes de ensayos clínicos, por lo que la interpretación y aplicación clínica en el anciano es difícil. En un metaanálisis que intenta sintetizar los datos de AE colectivos observados en los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados revisados en MEDLINE/EMBASE y en las bases de datos Colaboración Cochrane y utilizando la prueba de Mantel-Haenszel de efectos fijos y aleatorios para calcular las *odds ratios* (OR) y las regiones ultraperiféricas de registro, se analizaron 18 ensayos que incluían a 71,108 personas, había 36,062 que recibían una estatina y 35,046 recibían un placebo. La terapia con estatinas aumentó el riesgo de cualquier AE en un 39% (OR = 1,4, IC 95%, 1.09-1.80, p = 0,008; número necesario para dañar [NND] = 197) comparado con placebo. Las estatinas se asociaron a una reducción del 26% en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (OR = 0,74, IC 95%, 0,69-0,80, P <0,001; número necesario a tratar [NNT]= 27).

**Tabla 1.** Metaanálisis de los eventos adversos relacionados con estatinas en 71,108 sujetos a través de 18 ensayos clínicos

| Estatina      | Evento | Personas-años | Evento Personas-año | Eventos serios (CPK > 10 × ULN o rabdomiolisis) | Rabdomiolisis personas-año |
|---------------|--------|---------------|---------------------|---|----------------------------|
| Atorvastatina | 144    | 6,134         | 43                  | 3   | 2,045                      |
| Pravastatina  | 381    | 63,514        | 167                 | 3   | 21,171                     |
| Simvastatina  | 400    | 69,278        | 173                 | 32  | 2,165                      |
| Lovastatina   | 74     | 12,142        | 164                 | 22  | 552                        |
| Fluvastatina  | 17     | 3,666         | 216                 | NR  | NR                         |
| Placebo       | 806    | 146,112       | 181                 | 48  | 3,044                      |

CPK: creatinfosofcinasa; ULN: arriba del límite normal.

El tratamiento de 1,000 pacientes con una estatina evitaría 37 eventos cardiovasculares y 5 EA. Los eventos graves (creatina-cinasa más de 10 veces el límite superior de lo normal o rabdomiolisis) son poco frecuentes (NND = 3400) y la rabdomiolisis, aunque grave, es poco frecuente (NND = 7428). La atorvastatina se asoció a mayor riesgo y la fluvastatina con el menor riesgo<sup>18</sup>. La simvastatina, pravastatina, lovastatina tenían probabilidades similares<sup>19</sup>. Los EA no son urgentes, tales como mialgia y las elevaciones de la función hepática son responsables de aproximadamente dos tercios de los acontecimientos secundarios en los ensayos. En un metaanálisis de 18 ensayos clínicos se concluyó que el tratamiento con estatinas se asoció con modestos riesgos de eventos adversos en comparación con el placebo, y además no era comparable con el beneficio clínico que representa su prescripción<sup>20</sup> (**tabla 1**).

### PUNTOS DE ACUERDO Y CONTROVERSIAS CON EL USO DE ESTATINAS EN EL PACIENTE ADULTO MAYOR

Con base en el papel que juega primordialmente la edad, el uso de estatinas ha sido cuestionado con frecuencia debido a la posibilidad de potenciar los efectos secundarios indeseables en las personas de la tercera edad. Entre los datos que pueden influir en el incremento de dichos efectos está la etapa de la vida en que se encuentre el paciente, cualquier enfermedad que pudiera afectar la acción de la droga, la genética y la farmacocinética de los medicamentos, ya que hay una serie de procesos que pueden

interferir con los efectos de la droga (por ejemplo, si el hígado se ve afectado por los polimorfismos de las enzimas o las drogas por sí mismo<sup>21</sup>). Por tal motivo, la determinación de la creatincinasa (CK) es fundamental, ya que nos puede orientar al origen de la miopatía. Esto nos lleva a otros cuestionamientos que frecuentemente se presentan: ¿deberíamos reducir la dosis de la estatina?, ¿se debe cambiar una estatina por otra?, ¿se debe utilizar la terapia combinada para disminuir la dosis de estatina como con ezetimiba, niacina, o fibratos?

En el análisis sobre su seguridad en este grupo de personas, los eventos adversos fueron similares a los presentados en personas más jóvenes, por ejemplo: en los reportados con frecuencia, las mialgias se presentaron en menos del 4,8% y el aumento transitorio de la creatinfosofcinasa (CPK) en menos del 1%<sup>22</sup>. Sin embargo, los problemas cognitivos que ocurren durante el tratamiento con estatinas tienen mayor impacto en los ancianos y empeoran las deficiencias que se presentan en esta edad.

La relación entre el colesterol total, las estatinas y la cognición en las personas mayores, es hoy en día una cuestión de debate. La mayoría de los estudios se han centrado en el riesgo de demencia<sup>23</sup>. Existen pruebas moderadas de su vinculación, que es menos clara a finales de la vida. Sin embargo, con frecuencia las conclusiones son derivadas de estudios que se realizaron en un grupo pequeño de pacientes y por lo tanto la muestra no es representativa ni concluyente, o bien, su solidez es limitada debido a la heterogeneidad de los niveles de lípidos así como el empleo de distintos tipos y dosis de estatinas lo que

conlleva, a la obtención de beneficios en magnitudes distintas entre los estudios realizados<sup>24</sup>.

Otro aspecto que está aún en debate es que en The PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) se encontró un aumento en el riesgo de presentar cáncer, calculado en un 25%. Este último dato no ha sido corroborado en metanálisis posteriores, por lo que ha quedado la duda<sup>25</sup>.

Rashidi y cols.<sup>26</sup> publicaron recientemente que, en pacientes con más de 65 años, el riesgo de evento cardiovascular se incrementa en los que presentan aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, de forma similar que en aquellos con infarto al miocardio previo o diabetes. Estos datos apoyan firmemente la inclusión de la insuficiencia renal crónica como un importante factor de riesgo cardiovascular en el anciano.

La Sociedad de Cardiología Geriátrica<sup>27</sup>, recomienda además de dieta especial, el uso de agentes reductores de lípidos en personas mayores de 65 años que no hayan tenido eventos cardíacos mayores, con un nivel de colesterol total de 240 mg/dl, LDL de 160 mg/dl. El consenso actual sugiere que la terapia hipolipemiante es una alternativa terapéutica eficaz y aparentemente bien tolerada en los pacientes adultos mayores, con una reducción importante en la tasa de eventos cardiovasculares, por lo que el uso de la terapia a base de estatinas puede ser considerada de rutina y por tiempo indefinido en esta población, sin embargo, aún siguen existiendo controversias, por lo que se requieren más estudios que respalden los hallazgos del uso de estatinas en este grupo de edad<sup>28</sup>.

Se han identificado algunos factores que quizás puedan orientar al clínico al tomar una decisión con respecto al uso individual de este tratamiento en sus pacientes adultos mayores; los ancianos que probablemente deban recibir un tratamiento hipolipemiante, son aquellos con edad menor o igual a los 75 años, que aparenten estar fisiológicamente sanos (robustos), con enfermedad arterioesclerótica establecida o portadores de 2 o más riesgos cardiovasculares, sin ninguno o mínimos padecimientos que puedan representar un factor limitante en la esperanza de vida, y finalmente, que se encuentren motivados, optimistas, que realicen actividad física,

con buena formación y socialmente activos<sup>29</sup>; por el contrario, un anciano que es candidato dudoso para el tratamiento hipolipemiante es aquel que tiene una edad igual o mayor a los 75 años, frágiles o fisiológicamente enfermos, sin enfermedad arterioesclerótica previa o sin otros factores de riesgo asociados, o por el contrario, quienes padeczan varias enfermedades importantes asociadas con poca calidad o disminución en la esperanza de vida, que se encuentren depresivos, pesimistas, que sean sedentarios, con escasa formación o se encuentren socialmente desatendidos.

Ha habido una creciente evidencia sobre los últimos años de los beneficios de las estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva<sup>30,31</sup>. A pesar de sus efectos beneficiosos en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y la mortalidad que podrían ser explicados en la reducción de cLDL, se cree que los efectos favorables de las estatinas en la ICC son independientes de este efecto, y juegan un papel protagónico los efectos pleiotrópicos de las estatinas o los mecanismos de colesterol independientes, incluyendo efectos antitrombóticos y antiproliferativos que pueden conducir a la mejoría de los síntomas clínicos y puntos finales<sup>32</sup>.

### **Estudios con estatinas en prevención primaria en adultos mayores**

Actualmente se han llevado a cabo diversos estudios en personas mayores de 65 años que aceptan el uso de estatinas en prevención primaria para evitar eventos cardiovasculares tales como infartos agudos al miocardio, eventos cerebrovasculares y alteraciones vasculares en general, ya que éstos son las primeras causas de muerte en este grupo de edad<sup>33</sup>. Es bien conocida la relación entre el desarrollo de enfermedades cardiovasculares con niveles elevados de las concentraciones del cLDL y de los triglicéridos (TG), así como las concentraciones reducidas del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)<sup>34</sup>. Estos factores de riesgo junto con otros factores de riesgo vascular mayor tales como la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, la diabetes y otros que pueden ser modificables con una terapia farmacológica hipolipemiante (estati-

**Tabla 3.** Estudios con estatinas en prevención primaria en pacientes de la tercera edad

| Estudio | Pacientes n total   | Dosis                     | n Placebo | n Estatina | Reducción de la mortalidad total (%) | Reducción de eventos cardiovasculares (%) |
|---------|---|---------------------------|-----------|------------|--------------------------------------|---|
| 4S      | 4,444 pacientes de entre 35-75 años, de los cuales 1,021 son mayores de 65 años | Simvastatina 20-40 mg/día | 486       | 370        | 34                                   | 43  |
| CARE    | 4,159 con antecedentes de IM, de $59 \pm 9$ años                                | Pravastatina 40 mg/día    | 2,078     | 2,081      | $\frac{3}{4}$                        | 27  |
| LIPID   | 9,014 pacientes, de los cuales 3,514 tienen 65-75 años                          | Pravastatina 40 mg/día    | 2,9013    | 2,891      | 21                                   | 24  |
| HPS     | 20,536 pacientes, de los cuales 5,750 (28%) son mayores de 70 años              | Simvastatina 40 mg/día    | 10,267    | 10,269     | 13                                   | 24  |

4S: Scandinavian Simvastatin Survival; IM: infarto al miocardio; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; HPS: Heart Protection Study; LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease.

nas) pueden ser por lo tanto el blanco primordial de una terapia preventiva con grandes beneficios clínicos y económicos<sup>35</sup>.

Dentro de los estudios importantes que tomaron en cuenta la prevención primaria se encuentran el AFCAPS (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), el WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), el CARDS y el PROSPER (Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease)<sup>36</sup> (**tabla 2**).

El AFCAPS incluyó a 6,605 pacientes, de los cuales 1,416 eran mayores de 65 años. Evaluó el tratamiento con lovastatina (20-40 mg/día) contra placebo y se mostró una reducción del 37% en eventos coronarios mayores, sugiriendo que el tratamiento con estatinas es efectiva en pacientes menores de 75 años sin mostrar grandes efectos adversos<sup>37</sup>.

El WOSCOPS mostró una disminución del 25% de LDL en suero, un 29% de reducción en la aparición de eventos cardiovasculares mayores y del 23% en la mortalidad a 5 años después del tratamiento utilizando pravastatina<sup>38</sup>.

El PROSPER fue el estudio más largo que se ha hecho para la evaluación de las estatinas en la prevención de eventos cardiovasculares, exclusivamente en pacientes mayores. Incluyó a 5,804 pa-

cientes (2,804 hombres y 3,000 mujeres)<sup>39</sup>. Este estudio evaluó el uso de pravastatina a 40 mg/día contra placebo en prevención primaria en eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como la prevención secundaria en éstos pacientes que tenían enfermedades vasculares existentes. Se observó una reducción de la mortalidad secundaria a enfermedad coronaria (EC), infarto agudo de miocardio (IAM) y ECV del 15%<sup>40</sup>.

### Estudios con estatinas en prevención secundaria en adultos mayores

Dentro de la prevención secundaria hay también diversos estudios que apoyan el uso de las estatinas en pacientes mayores de 65 años que fueron estabilizados de algún evento cardiovascular. Entre estos estudios se encuentran el 4S (Scandinavian Simvastatin Survival), el estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events), el estudio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) y el HPS (Heart Protection Study)<sup>41</sup> (**tabla 3**).

El estudio 4S comparó el uso de la simvastatina contra placebo, en 4,444 pacientes de entre 35 y 70 años de edad con antecedente de infarto al miocardio (IM), angor pectoris y ligera hipercolesterolemia. De ellos, 1,021 fueron pacientes mayores de 65 años. Los niveles de colesterol de los pacientes

**Tabla 2.** Estudios con estatinas en prevención primaria en pacientes de la tercera edad

| Estudio | Pacientes n total  | Dosis                    | n Placebo | n Estatina | Disminución de los eventos cardiovasculares (%) |
|---------|--|--------------------------|-----------|------------|---|
| AFCAPS  | 6,605: 5,608 hombres y 997 mujeres que no tenían enfermedad cardiovascular. De ellos, 22% fueron de 65-73 años | Lovastatina 20-40 mg/día | 3,304     | 3,301      | 37  |
| WOSCOPS | 6,595 hombres mayores de 64 años sin enfermedad cardiovascular   | Pravastatina 40 mg/día   | 3,293     | 3,302      | 29  |
| PROSPER | 5,804 pacientes mayores de 70 años que tuvieron o tienen alto riesgo para enfermedad cardiovascular            | Pravstatina 40 mg/día    | 2,913     | 2,891      | 15  |

AFCAPS: The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; PROSPER: Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study.

inicialmente estaban entre 213 y 309 mg/dl, éstos fueron asignados aleatoriamente a simvastatina, 20 mg/día, o placebo. La dosis de simvastatina se incrementó a 40 mg/día en pacientes con un colesterol total que se mantuvo por encima 201 mg/dl. Se encontró una reducción total de la mortalidad en 30-35%, además de una reducción en eventos cardiovasculares mayores en 42%. Se observó un mayor porcentaje de muertes en pacientes tratados con placebo (14.8%) que los tratados con simvastatina (11%), y mayor porcentaje de eventos coronarios mayores en pacientes tratados con placebo (28.3%) que los tratados con simvastatina (21%)<sup>42</sup>. Estos datos se traducirían en una reducción del riesgo relativo del 43% en la mortalidad de enfermedades coronarias y de un 34% en la mortalidad absoluta<sup>43</sup>.

El estudio CARE estudió a 4,159 pacientes con antecedentes de IM y colesterol total menor a 240 mg/dl. Evaluó el uso de pravastatina a dosis de 40 mg/día. A 5 años del estudio se demostró una disminución del 24% en la muerte por causas coronarias o IM recurrente, reducción del 26% en la necesidad de una cirugía de revascularización coronaria, reducción del 23% en la necesidad de angioplastia y reducción del 31% en la frecuencia de eventos cerebrovasculares. También mostró la reducción en el colesterol total en 20% y reducción de LDL de 32%. Por lo tanto, hubo una reducción del riesgo relativo de 32% en eventos coronarios mayores<sup>44</sup>.

El estudio LIPID incluyó a 9,014 pacientes de los cuales 3,514 tenían entre 65 y 75 años, se utilizó pravastatina 40 mg/día contra placebo. Se dividió en 2 grupos, los mayores de 65 y los menores de 65 años, y se compararon. Se demostró un beneficio notorio en pacientes con tratamiento con pravastatina frente a placebo al reducir el riesgo relativo de la mortalidad en el 21%, de muertes por enfermedades coronarias en un 24%, de enfermedades coronarias o IM no fatales en 22%, y de IM en 26%. Se concluye en este estudio que por cada 1,000 pacientes ancianos tratados por 6 años con pravastatina, se previnieron 45 muertes, 33 infartos al miocardio, 32 anginas inestables, 34 cirugías y revascularización coronaria, y 133 eventos cardiovasculares mayores; comparado, son 22 muertes y 107 eventos cardiovasculares mayores por cada 1,000 pacientes jóvenes<sup>45</sup>.

El estudio HPS comparó la respuesta al tratamiento con 40 mg/día de simvastatina con placebo. Se incluyeron 20,536 pacientes, de los cuales el 28% tenía más de 70 años, con antecedentes de EC, aterosclerosis, diabetes o hipertensión arterial con valores de colesterol plasmático mayores de 135 mg/dl, los cuales fueron estudiados durante un periodo de 5 años. La monoterapia con simvastatina a 40 mg/día redujo el colesterol LDL en aproximadamente 58 mg/dl de una media de 131 mg/dl. Dicho estudio muestra una disminución en la presentación de enfermedades coronarias y EVC, pero a demás,

**Tabla 4.** Estudio MIRACL

|                                      | Atorvastatina<br>n = 1,583 | %    | Placebo<br>n = 1,548 | %    |
|--------------------------------------|----------------------------|------|----------------------|------|
| Muerte                               | 64                         | 4.2  | 68                   | 4.4  |
| ACV no mortal                        | 9                          | 0.6  | 22                   | 1.4  |
| IAM no fatal                         | 101                        | 6.6  | 113                  | 7.3  |
| Cambio en los niveles de lípidos LDL |                            |      |                      |      |
| ≤ 120 mg/dl                          | 288                        | 18.7 | 231                  | 14.9 |
| ≥ 120 mg/dl                          | 257                        | 16.7 | 231                  | 14.9 |
| Efectos secundarios ET               | 38                         | 2.5  | 9                    | 0.6  |

ACV: accidente cerebrovascular; ET: Elevación de transaminasas por 3; IAM: infarto agudo de miocardio; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

este estudio comprobó una disminución de la mortalidad global del 13%, de la mortalidad asociada a ECV o aterosclerosis del 18%, reducción de la incidencia de IAM o muerte secundaria a EC del 25% y de eventos cardiovasculares del 24%<sup>46</sup>.

#### Estudios con estatinas en prevención secundaria en adultos mayores con un evento agudo

Cuando los pacientes adultos mayores presentan síndrome coronario agudo, a menudo requieren hospitalizaciones más largas, presentan mayor pérdida de condición física y tienen mortalidad y morbilidad más elevadas. El uso adecuado e intensivo de las estatinas después de un evento coronario agudo ha demostrado un beneficio en la estabilización de la placa ateromatosa. Dentro de estos estudios se encuentran los siguientes<sup>47</sup>:

#### *Myocardial Ischemia Reduction with Acute Cholesterol Lowering Trial*

El MIRACL incluyó a 3,086 pacientes, divididos en 2 grupos, el primero con personas menores de 65 años, y el segundo de mayores o iguales a 65 años, los cuales recibieron atorvastatina a dosis de 80 mg/día frente a placebo entre las 24 y 96 h después de ser internados por un síndrome coronario agudo. La atorvastatina se continuó durante 16 semanas. Se comprobó una reducción de la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) del 50%. El estudio muestra una reducción en la incidencia de eventos isquémicos así como una reducción significativa de ACV después de 16 semanas de tratamiento<sup>48</sup> (**tabla 4**).

#### *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 study*

El PROVE IT-TIMI 22 incluyó a 4,162 pacientes, de los cuales 624 eran mayores de 70 años, todos con antecedente de IAM y angina inestable que fueron asignados al azar a recibir 40 mg/día de pravastatina u 80 mg/día de atorvastatina dentro de los primeros 10 días de la presentación del episodio agudo. La pravastatina redujo la media de los niveles de colesterol de 106 a 95 mg/dl y la atorvastatina de 106 a 62 mg/dl. Además de esto, la atorvastatina mostró una disminución del 15% en la mortalidad dentro de los primeros 30 días de la inclusión en el estudio. El estudio se suspendió debido al incremento de la creatinfosfocinasa (CPK) secundaria al tratamiento<sup>49</sup> (**tabla 5**).

#### *Study Assessing Goals in the Elderly*

En el SAGE se incluyó a 893 pacientes de entre 65 y 85 años con historia de eventos cardiovasculares. Se evaluó la eficacia de atorvastatina 80 mg/día contra pravastatina 40 mg/día. Se demostró que ambos medicamentos mostraban una disminución en la duración total de los infartos al miocardio a 12 meses y una reducción significativa en los minutos de isquemia miocárdica, también se ve reflejada una diferencia considerable entre atorvastatina y pravastatina así como se respaldó una reducción en la mortalidad y en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores<sup>50</sup> (**tabla 6**).

**Tabla 5.** PROVE IT- TIMI 22

|   | Reducción del riesgo (%) | Terapia intensiva <sup>a</sup> (%) | Terapia estandarizada <sup>b</sup> (%) |
|---|--------------------------|------------------------------------|--|
| Muerte por ECV  | 30                       | 1.1                                | 1.4                                    |
| IAM   | 13                       | 6.6                                | 7.4                                    |
| Episodio de angina inestable que requiera hospitalización | 29                       | 3.8                                | 5.1                                    |
| ACV   | -9                       | 1.0                                | 1.0                                    |
| Efectos adversos, mialgias o elevación de CPK             | ¾                        | 3.3                                | 2.7                                    |

ACV: accidente cerebrovascular; CPK: creatinfosofcinasa; ECV: enfermedad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

<sup>a</sup>Terapia intensiva: atorvastatina 80 mg.

<sup>b</sup>Terapia estandarizada: pravastatina 40 mg.

**Tabla 6.** Estudio SAGE

|  | Atorvastatina 80 mg<br>n = 408 | Base  | Mes 3 | Mes 12 | Pravastatina 40 mg<br>n = 396 | Base  | Mes 3 | Mes 12 |
|--|--------------------------------|-------|-------|--------|-------------------------------|-------|-------|--------|
| Duración de la izquemia miocárdica (min) | ¾                              | 113.5 | 81.4  | 70.8   | ¾                             | 124.3 | 75.3  | 78.7   |
| Eventos cardiovasculares adversos        | Incidencia 8.1%                | ¾     | ¾     | ¾      | Incidencia 11.2               | ¾     | ¾     | ¾      |
| Mortalidad por todas las causas          | 1.3%                           | ¾     | ¾     | ¾      |                               | ¾     | ¾     | ¾      |

## CONCLUSIONES

El envejecimiento como proceso individual y colectivo es uno de los aspectos fundamentales del mundo moderno. Todas las sociedades experimentan esta situación en diferentes grados, así como las consecuencias que trae para la civilización. El patrón mundial de aumento en la población muestra un incremento progresivo de adultos y un número cada vez mayor de personas por encima de los 65 años de edad. El riesgo absoluto de ECV, particularmente cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral, aumentan con la edad tanto en hombres como en mujeres, como resultado del desarrollo y progresión de la aterosclerosis con la edad. De hecho, la mayoría de los nuevos casos de ECV se observan por encima de los 65 años, sobre todo en la mujer. La utilización de estatinas en personas de la tercera edad es aún limitado. En América Latina y en particular en México no se tiene experiencia y muchos de los reportes mundiales son subanálisis. Los ensayos de prevención primaria y secundaria en el grupo de pacientes de la tercera edad parecen demostrar que una reducción de los

niveles de colesterol disminuye la morbilidad y la mortalidad por ECV y por ECV. La utilidad en la administración de este tipo de fármacos a pacientes ancianos con enfermedad arterial coronaria, reduce el riesgo de muerte cardiovascular, de IM, de la necesidad de procedimientos de revascularización coronaria y de eventos cerebrales. Sin embargo aún hay algunas controversias para su utilización. En general, diferentes autores aceptan su utilización en el grupo de edad de 65 a 75 años, donde existe más discusión es en edades superiores a los 75 años, particularmente en definir la dosis a prescribir, los posibles efectos secundarios y el tiempo en que se deben de utilizar. Otro punto es la limitación de estudios a largo plazo y se quiere extrapolar los resultados en pacientes jóvenes a este grupo de edad. La toma de decisión de implementar una prevención primaria en el grupo de la tercera edad sin ECV demostrable debe también ser individualizada y se debe tomar en cuenta la aceptación por parte del paciente.

Después de nuestra revisión, nuestro punto de vista es que el tratamiento con estatinas en la po-



Hotblack

blación anciana es recomendable y da un beneficio adicional. Sin embargo, no existen pautas establecidas en guías acordadas por expertos y esto sigue siendo un área de controversia. Se recomienda que el tratamiento se inicie con modificación del estilo de vida, en particular nutricional, cuando esto no sea suficiente para lograr las metas en los niveles de lípidos, el tratamiento de elección tendrá que ser la administración de una estatina, deberá ser individualizado, basado en la edad del paciente, las comorbilidades, vida útil esperada, su calidad de vida, y los riesgos y beneficios. El abandono de otros factores de riesgo como el tabaquismo y el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica son firmemente recomendados<sup>51</sup>.

La atención de la salud cardiovascular en los adultos mayores es fundamental para la comprensión del problema más importante en la mortalidad en este grupo de pacientes y puede ayudar a los médicos y las autoridades a mejorar la calidad de vida y los programas de educación para este tipo de población. ●

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Partida Bush V. La transición demográfica y el proceso de envejecimiento en México. La Situación demográfica de México 2004. CONAPO. 2004;23-29.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Mujeres y hombres en México 2010, 14<sup>a</sup> edición. INEGI.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Mujeres y hombres en México 2010, 14<sup>a</sup> edición. INEGI.
- Gómez Dantés O, Sesma S, Becerril V, Knaul F, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud de México. Salud Pública de México. 2011;53 supl 2:S220-S232.
- Breyne J, Juthier F, Corseaux D, et al. Atherosclerotic-like process in aortic stenosis: Activation of the tissue factor-thrombin pathway and potential role through osteopontin alteration. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):369-76.
- Balakumar P, Kathuria S, Taneja G, Kalra S, Mahadevan N. Is targeting eNOS a key mechanistic insight of cardiovascular defensive potentials of statins?. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011;doi:10.1016/j.jmcc. 2011.09.014.
- Lasses y Ojeda LA, Torres Gutiérrez JL, Salazar E. Dislipidemia en el anciano. *Archivos de Cardiología en México*. 2004; 74(4):315-26.
- Castilla Guerra L, Fernández Moreno MC, López Chozas JM, Jiménez Hernández MD. Statoms on stroke prevention: What an internist should know. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19:8-14.
- Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1769e-81.
- Cibickova Lúbica. Statins and their influence on brain cholesterol. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011;Vol 5, Issue 5:373-9.
- Freji A Gobal and Jawahar Mehta. Management of dyslipidemia in the elderly population. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2010;4:375-83.
- Martínez-Selles M, Datino T, Gómez Sánchez MA, Bañuelos C. Actualización en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(Supl 1):4-14.
- Harley C, Gandhi S, Blasetto J, Heien H, Sasane R, Nelson S. Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) Levels and LDL-C Goal Attainment Among Elderly Patients Treated with Rosuvastatin Compared with Other Statins in Routine Clinical Practice. *Am J Geriatric Pharmacotherapy*. 2007;5(3):185-94.
- Kon Koh K, Sakuma I, Quon MJ. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis*. 2011;215:1-8.
- Lewis S. Lipid-lowering therapy: who can benefit?. *Vascular Health and Risk Management*. 2011;7:525-34.
- Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJV, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res*. 2009;10:45-54.
- Álvarez-Sala L, Valderrama M, Torres F, Agudo P, Gorostiza F, Millán J. Tratamiento hipolipemiante en ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2001;36(4):195-209.
- Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation and thrombogenesis. *Atherosclerosis*. 2009;203:325-30.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;360:7-22.
- Ali R, Alexander K. Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Older Adults: A Review of the Evidence. *Am J of Geriatric Pharmacotherapy*. 2007;5(1):52-63.
- Desai H, Aronow WS, Ahn C, et al. Incidence of perioperative myocardial infarction 2-year mortality in 577

- elderly patients undergoing noncardiac vascular surgery treated with and without statins. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2010;51:149-51.
22. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et. al. The Residual Risk Reduction Initiative: A Call to Action to Reduce Residual Vascular Risk in Dyslipidemic Patients. *The American Journal of Cardiology*. 2008;102 Supl 10):1K-34K.
  23. Lardizabal J, Deedwania P. Lipid-Lowering Therapy with statins for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Clin*. 2011;29:87-103.
  24. Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J. Long-term beneficial effects of statins on vascular manifestations in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2009;19:530-5.
  25. Macfarlane PW, Murray H, Sattar N, et al. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace*. 2011;13(5):634-63.
  26. Rashidi A, Adler DS, Casscells M, Madjid M. Is it time to prescribe statins to patients with calcified aortic stenosis? *American Heart Journal*. 2005;150(1):41-5.
  27. Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemao E, Yin D. Cumplimiento de las metas con reductores del colesterol en pacientes mexicanos. El estudio COMETA México. *Gac Méd Mex*. 2004;140(5):493-501.
  28. Martínez-Selles M, Datino T, Díaz-Castro O, López-Palop R. Actualización en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(Supl 1):17-28.
  29. Latry P, Molimard M, Dedieu B, Couffinhal T, Bégaud B, Martin-Latry K. Adherence with statins in a real-life setting is better when associated cardiovascular risk factors increase: a cohorte study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2011;11:46.
  30. Rinfret S, Babapulle MN, Costa V, et al. Class effects of statins in elderly patients with congestive heart failure: a population-based analisis. *American Heart Journal*. 2008;155(2): 316-23.
  31. Ducharme N, Radhamma R. Hyperlipidemia in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:471-87.
  32. Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Pearson RR, Li Q, Anderson JL; Intermountain Heart Collaborative Study. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 20; 40(10):1777-85.
  33. Nair AP, Darrow B. Lipid Magnagement in the Geriatric Patient. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009;38:185-206.
  34. Horwich T, MacLellan R, Fonarow G. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43: 642-8.
  35. Illnait-Ferrer J. Estatinas, uso racional en el tratamiento de la dislipoproteinemia. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2009;25(2):17-25.
  36. Ko D, Mamdani M, Alter D. Lipid - Lowering therapy with Statins in High-Risk Elderly Patients, The Treatment-Risk Paradox. *JAMA*. 2004;291(15):1864-70.
  37. Down JR, Clearfield M, Tyroder HA, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS): Additional Perspectives on Tolerability of Long- Term Treatment With Lovastatin. *American Journal Cardiology*. 2001;87:1074-9.
  38. Sales FM. The Role of High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol in the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease: Expert Group Recommendations. *The American Journal of Cardiology*. 2001;90:134-45.
  39. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. The Design of a Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Am J Cardiol*. 1999;84:1192-7.
  40. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *2002;360(9346):1623-30*. Affiliations
  41. Afif J, Duque G, Jukema JW, et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(1):37-45.
  42. Rashidi A, Wright JT. Drug Treatment of Hypertension in Older Hypertensives. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2009;25(2):235-44.
  43. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
  44. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*. 1998;129(9):681-9.
  45. 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(19): 1349-57.
  46. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
  47. Aslam F, Haque A, Lee V, Foody J. Hyperlipidemia in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2009;25:591-606.
  48. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients > 65 years of age with acute coronary syndrome (from the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering [MIRACL] study). *Am J Cardiol*. 2007;99(5):632-5.
  49. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2310-6.
  50. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115(6):700-7.
  51. Maycock CA. La terapia con estatinas también es beneficiosa en los pacientes ancianos con enfermedad cardiaca coronaria. *Clin Invest Arterioscl*. 2002;14(2):112-3.