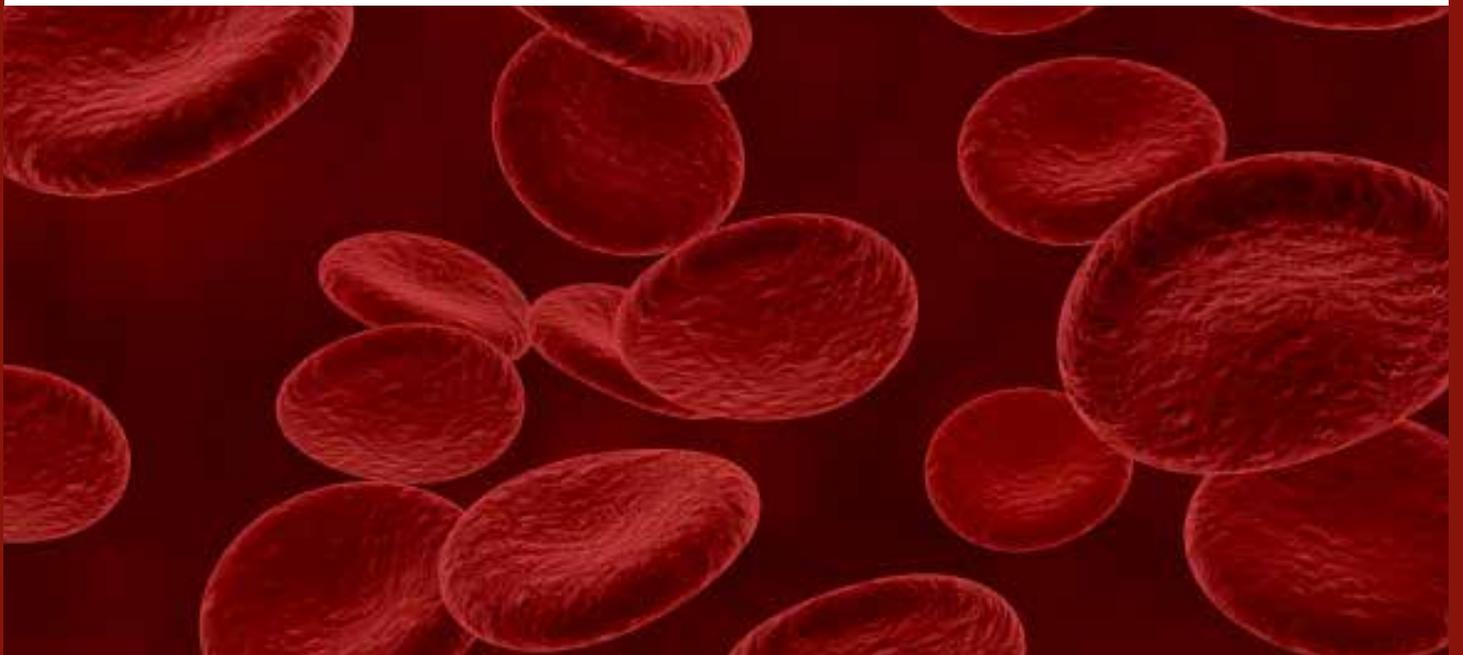


SALUD CARDIOVASCULAR



LÍPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinación científica:
Ricardo Gómez Huelgas

SUMARIO

■ ACTUALIZACIÓN, **Estatinas en ancianos: últimas evidencias.** 2 ■ **Impacto de la hipercolesterolemia en la salud del paciente de edad avanzada,** por **Ricardo Gómez Huelgas**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad global y los pacientes ancianos son especialmente vulnerables a estas. Por ello, la prevención de la enfermedad cardiovascular en la población de edad avanzada representará un problema de salud pública de primer orden en el futuro. Este artículo revisa la evidencia existente en cuanto al uso de estatinas en la población anciana.

■ PUESTA AL DÍA 8 ■

Esta sección incluye breves comentarios de una selección de artículos de interés para el lector que revisan diferentes aspectos relacionados con los lípidos y el riesgo cardiovascular: eficacia y seguridad de la disminución adicional de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; disminución de los niveles de colesterol en pacientes con riesgo intermedio y sin enfermedad cardiovascular; beneficios y riesgos del uso de estatinas en prevención primaria de enfermedad cardiovascular, y asociación a largo plazo entre mortalidad y niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en individuos con riesgo bajo de enfermedad cardiovascular a 10 años.

■ EN EL PUNTO DE MIRA 13 ■

Análisis infográfico de: Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, *et al.* *The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis*. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2019.

■ ENTREVISTA, **Miguel Camafort** 16 ■

El coordinador del siguiente número de *Salud Cardiovascular* nos da su experta opinión sobre algunos temas de interés relacionados con los lípidos y el riesgo cardiovascular.

COMITÉ CIENTÍFICO

Ricardo Gómez Huelgas

Presidente de la Sociedad Española de Medicina Interna.

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario, Málaga

ESTATINAS EN ANCIANOS: ÚLTIMAS EVIDENCIAS.

IMPACTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN LA SALUD DEL PACIENTE DE EDAD AVANZADA

Ricardo Gómez Huelgas

Presidente de la Sociedad Española de Medicina Interna.

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

■ INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de mortalidad global¹. Los pacientes ancianos son especialmente vulnerables a la ECV, de manera que los individuos > 75 años presentan una tasa de mortalidad cardiovascular casi tres veces superior a la de la población de menor edad². Por otro lado, las proyecciones demográficas señalan que los sujetos > 75 años representarán más del 10% de la población de los países desarrollados en el año 2050³, y que los ancianos > 85 años serán el grupo de edad de mayor crecimiento demográfico en los países desarrollados⁴. Considerando la importancia que tiene la ECV en la generación de dependencia en los ancianos, la prevención de la ECV en la población de edad avanzada representará un problema de salud pública de primer orden en el futuro.

En los países occidentales hay una alta prevalencia de hipercolesterolemia en edades avanzadas. En España, el 56% de los varones y el 69% de las mujeres > 65 años presentan un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 130 mg/dL⁵. Sin embargo, no existen estudios diseñados específicamente para determinar cuáles debieran ser los objetivos de control lipídico en el paciente anciano. Un dato importante a la hora de valorar el tratamiento hipolipemiente en ancianos es que existen datos epidemiológicos “paradójicos” que indican que los niveles elevados de

cLDL son menos predictivos de riesgo vascular en personas de edad avanzada⁶ y que niveles bajos de colesterol en los ancianos se asocian a un incremento de mortalidad⁷.

■ VALORACIÓN DEL RIESGO VASCULAR EN EL ANCIANO

La estimación del riesgo vascular en ancianos resulta de poca utilidad con las escalas actualmente disponibles. Las escalas de Framingham y SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) no están calibradas para pacientes > 75 años y > 65 años, respectivamente. Además, son poco seguras para predecir eventos cardiovasculares en personas de edad avanzada, especialmente en los > 85 años. Dado que las escalas de riesgo cardiovascular otorgan un gran peso a la edad, las actuales guías sobre prevención cardiovascular clasifican a la mayoría de los sujetos > 75 años como de alto riesgo vascular y, por tanto, potencialmente elegibles para el tratamiento con estatinas⁸. Recientemente se han desarrollado nuevas escalas específicas en pacientes octogenarios⁹, que podrían resultar más apropiadas para la predicción del riesgo vascular en esta población.

En cualquier caso, la utilidad clínica de las escalas de riesgo vascular en la población anciana y muy anciana es

cuestionable si no se complementan con una valoración geriátrica integral. La población anciana es muy heterogénea desde los puntos de vista clínico, funcional y cognitivo, y presenta mucha variabilidad en los grados de fragilidad, comorbilidad y en su expectativa de vida, lo que hace imprescindible una toma de decisiones individualizada. La valoración de la capacidad funcional es de importancia crítica, dado que el estado funcional tiene un mayor impacto predictivo en la mortalidad a 10 años en los ancianos que los tradicionales factores de riesgo cardiovascular¹⁰.

■ EFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS EN POBLACIÓN DE EDAD AVANZADA

Aunque las estatinas son fármacos generalmente bien tolerados, los ancianos son más susceptibles a presentar efectos adversos e interacciones medicamentosas, dada la frecuente existencia de polimedicación y de multimorbilidad como la insuficiencia renal y los trastornos psicocognitivos¹¹. El uso de estatinas se ha asociado a diversos efectos adversos como miotoxicidad (mialgias, miositis, rabdomiólisis)¹², artropatías (artralgias, tendinitis, artritis)¹³, hepatotoxicidad¹⁴, ictus hemorrágicos¹⁵ o una mayor incidencia de diabetes, especialmente con las estatinas de alta potencia¹⁶. El aumento del 25% en la incidencia de cáncer observada en el estudio PROSPER (*PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*)¹⁷, no se ha confirmado en metanálisis posteriores¹⁸ ni en un amplio registro en sujetos octogenarios¹⁹. Algunos estudios sugieren que las estatinas pueden empeorar la función física y cognitiva en los ancianos, lo cual podría anular su potencial beneficio cardiovascular²⁰. Las estatinas pueden empeorar la tolerancia al ejercicio²¹ e incrementar el riesgo de caídas¹³ en los ancianos frágiles, y podrían empeorar la función cognitiva, particularmente en ancianos con demencia²². Aunque la relación de las estatinas con el deterioro funcional o cognitivo no se ha comprobado en los grandes ensayos clínicos^{17,23-25} y metanálisis^{26,27}, hay que considerar que los ensayos clínicos no incluyen pacientes > 80 años ni ancianos frágiles, por lo que estos resultados pueden no ser extrapolables a pacientes muy ancianos del mundo real.

Para minimizar los riesgos de efectos adversos, en ancianos se recomienda evitar las estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg) y el tratamiento combinado con fibratos. En caso de insuficiencia renal (filtrado glomerular < 30 mL/min) se recomienda reducir al menos un 50% la dosis de estatina, con excepción de la atorvastatina que no requiere ajuste de dosis²⁸.

■ CONSUMO DE ESTATINAS EN LA POBLACIÓN DE EDAD AVANZADA

La prescripción de estatinas en pacientes > 75 años se ha incrementado más de tres veces en las últimas décadas²⁹ y hasta un tercio de los sujetos > 80 años recibe estatinas en los países desarrollados³⁰, a pesar de las incertidumbres del beneficio en esta población.

El consumo de estatinas en pacientes con ECV establecida disminuye con la edad y se reduce sustancialmente en > 75 años, debido a un sesgo etario de infraprescripción (“ageismo”) y a una menor adherencia³¹. Por el contrario, existe una tendencia al sobretreatmento con estatinas en pacientes octogenarios, la mayoría de los cuales se encuentran en prevención primaria, situación en la que existen menos evidencias de su beneficio³⁰.

■ EVIDENCIAS DISPONIBLES RESPECTO AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN ANCIANOS

Los ensayos clínicos con estatinas han demostrado una clara disminución del riesgo cardiovascular en pacientes entre 65-70 años al inicio del estudio^{17,32-35}.

Asimismo, la evidencia disponible procedente de ensayos clínicos y de metanálisis apoyan la eficacia de las estatinas en la reducción de eventos y mortalidad cardiovascular en > 75 años en prevención secundaria^{32-34,36,37}, si bien las evidencias en > 80 años es escasa y controvertida^{38,39}. Además, hasta ahora ningún ensayo clínico ha demostrado que las estatinas reduzcan la mortalidad global en los ancianos.

La efectividad de las estatinas para la prevención primaria de la ECV en sujetos > 75 años es dudosa⁴⁰, especialmente en la población > 85 años, un segmento poblacional que está infrarrepresentado en los ensayos clínicos y los estudios observacionales⁴¹.

El único ensayo clínico con estatinas específicamente diseñado en pacientes ancianos ha sido el PROSPER¹⁷, que incluyó a pacientes de 70-82 años (media, 75 años), con una alta proporción de pacientes con antecedentes de ECV. El tratamiento con pravastatina durante 3,2 años disminuyó los eventos coronarios, pero no el ictus ni la mortalidad global. Entre los participantes sin ECV (n = 3.239), la pravastatina no redujo los eventos coronarios ni los ictus y se asoció a una tendencia a mayor mortalidad respecto a placebo (el 9,6 frente al 8,8%).

En el estudio JUPITER (*Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), un subanálisis de 5.695 sujetos ≥ 70 años (media, 74 años) sin antecedentes de ECV y con un nivel de proteína C reactiva ≥ 2 mg/L, mostró una reducción del 39% de las ECV en los pacientes tratados con rosuvastatina, con una reducción no significativa de la mortalidad frente a placebo (1,63 frente a 2,04 por 100 pacientes-año)⁴².

El estudio HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*), igualmente en una población > 65 años (media, 70,8 años) sin ECV, mostró una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores (variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal)⁴³.

Un subanálisis *post-hoc* del estudio ALLHAT-LLT (*Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Trial*)⁴⁴, que incluyó a 2.867 pacientes ≥ 65 años (edad media, 71,3 años) sin ECV, con hipertensión arterial y dislipemia, no mostró reducción de ECV ni de mortalidad en el grupo tratado con pravastatina 40 mg frente a los tratados según práctica habitual. En el subgrupo de pacientes ≥ 75 años ($n = 726$), el tratamiento con pravastatina incrementó de forma no significativa la mortalidad total a los 6 años frente al placebo (el 24,5 frente al 18,5%) (*hazard ratio*: 1,34; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,98-1,84).

Se dispone de varios metanálisis que analizan la eficacia de las estatinas como prevención primaria de la ECV en pacientes ancianos. Savarese *et al.*²⁶, en población > 65 años (media, 73 años) encontraron una reducción significativa de infarto de miocardio y de ictus, sin reducción de la mortalidad. Teng *et al.*²⁷, también en una población > 65 años (media, 72,7 años), solo encontraron una reducción en la tasa de infarto de miocardio, sin cambios en la incidencia de ictus ni en la mortalidad total. Gurwitz *et al.*⁴⁵ resumieron los datos sobre prevención primaria en los pacientes > 75 años de los estudios PROSPER, JUPITER y HOPE-3. En conjunto, el análisis por subgrupos sugería un discreto beneficio de la terapia con estatinas para reducir eventos cardiovasculares mayores, pero sin reducción de la mortalidad total. En un metanálisis de más de 170.000 pacientes⁴⁶, las terapias más intensas con estatinas obtuvieron un beneficio cardiovascular significativo en pacientes > 75 años, aunque en un grado menor que en sujetos de 65-75 años. Sin embargo, estos resultados no pueden extrapolarse a pacientes más enfermos, más seniles o más frágiles.

Otro metanálisis reciente¹⁸ analizó los datos individuales de 186.854 participantes de 28 ensayos clínicos con estatinas, con un seguimiento medio de 4,9 años, y definió

seis subgrupos etarios (≤ 55 años, 56-60 años, 61-65 años, 66-70 años, 71-75 años y > 75 años). Se estudió la incidencia de eventos vasculares mayores (eventos coronarios, ictus, revascularización coronaria), mortalidad y cáncer con una reducción de 1 mmol/L (38 mg/dL) en los niveles de cLDL. La conclusión del metanálisis es que el tratamiento con estatinas reduce significativamente los eventos cardiovasculares mayores en todos los grupos de edad; dichos eventos disminuyen aproximadamente un 20% por cada reducción de 1 mmol/L de cLDL. El beneficio fue similar entre los 14.483 participantes (8%) que tenían > 75 años en el momento de la aleatorización. El beneficio observado con las estatinas fue significativo en todos los pacientes con antecedentes de ECV, con independencia de la edad. En los pacientes > 75 años en prevención primaria, la reducción relativa del riesgo fue inferior pero significativa, lo que apoyaría su uso en ancianos de alto riesgo vascular.

Una revisión sistemática reciente⁴⁷, que incluyó 23 ensayos clínicos con 60.194 pacientes ≥ 65 años, concluye que existe una alta evidencia para recomendar el uso de estatinas en pacientes de edad avanzada en prevención secundaria, al asociarse a reducciones significativas de la mortalidad total (riesgo relativo [RR]: 0,80; IC95%, 0,73-0,89), de la mortalidad cardiovascular (RR: 0,68; IC95%, 0,58-0,79), de los eventos coronarios (RR: 0,68; IC95%, 0,61-0,77), del infarto de miocardio (RR: 0,68; IC95%, 0,59-0,79) y de la revascularización (RR: 0,68; IC95%, 0,61-0,77). El tratamiento intensivo con estatinas, en comparación con la terapia menos intensiva, redujo el riesgo de enfermedad coronaria y de insuficiencia cardiaca. En cambio, las evidencias para el uso de estatinas en ancianos en prevención primaria fueron menos claras, ya que solo redujo la enfermedad coronaria (RR: 0,79; IC95%, 0,68-0,91) y el infarto de miocardio (RR: 0,45; IC95%, 0,31-0,66), sin reducir los ictus ni la mortalidad cardiovascular o total. La presencia de diabetes no modificó significativamente los resultados.

Por otro lado, los estudios observacionales⁴⁸⁻⁵⁰ han mostrado resultados contradictorios sobre el beneficio de las estatinas para la prevención primaria en los ancianos. El beneficio de las estatinas en prevención primaria tampoco se ha demostrado en ancianos con diabetes⁵¹.

Un reciente estudio observacional⁵², realizado en población española, concluyó que el efecto de las estatinas en la población > 74 años en prevención primaria depende de la presencia de diabetes tipo 2. El estudio se basó en una cohorte retrospectiva de 46.864 pacientes > 74 años sin ECV, incluidos en la base de datos del SIDIAPI (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria) entre los años 2006 y 2015. El uso de estatinas no se asoció a una reducción de

eventos cardiovasculares ni de mortalidad total en > 74 años, con independencia de los subgrupos de edad. Por el contrario, las estatinas mostraron una reducción de ECV aterosclerótica y de mortalidad global en los pacientes con diabetes tipo 2, si bien este beneficio se redujo sustancialmente en los sujetos > 85 años y desapareció en los nonagenarios. Estos datos no apoyan el uso generalizado de estatinas en sujetos muy ancianos, pero sí sugieren un beneficio de las estatinas en ancianos < 85 años con diabetes tipo 2 sin ECV. En concreto, el uso de estatinas en pacientes de 75-84 años con diabetes tipo 2 se asoció a una reducción absoluta de 7 eventos cardiovasculares y de 3 muertes por 1.000 pacientes tratados durante un año.

Según los resultados anteriores, las actuales guías de prevención cardiovascular⁵³⁻⁵⁶ coinciden en la falta de evidencias de alta calidad sobre el uso de estatinas en ancianos > 75 años sin ECV, así como en el beneficio de las estatinas en ancianos en prevención secundaria. No obstante, las evidencias en pacientes > 80-85 años son muy limitadas, por lo que resulta fundamental analizar individualmente el riesgo-beneficio del tratamiento con estatinas, y es imprescindible la valoración integral del paciente, con especial énfasis en su situación funcional y cognitiva, así como en su expectativa de vida (TABLA 1).

Son necesarios estudios específicos sobre la efectividad de las estatinas en prevención primaria en la población anciana. El estudio australiano STAREE (*Statins for Reducing Events in the Elderly*) es un ensayo clínico en curso sobre prevención primaria cardiovascular que compara atorvastatina 40 mg frente a placebo en individuos sanos > 70 años (<http://www.staree.org.au>), cuyos resultados estarán disponibles en el año 2022⁵⁷.

■ CONCLUSIONES

1. El tratamiento con estatinas en pacientes ancianos debe individualizarse en función de una valoración geriátrica integral que contemple la carga de comorbilidad, la polimedicación, la situación funcional y cognitiva, la expectativa de vida y la tolerancia al tratamiento hipolipemiente.
2. En general, es recomendable el uso de estatinas en pacientes de edad avanzada con antecedentes de ECV, salvo en pacientes muy ancianos, en estado de gran fragilidad o dependencia, o en situación paliativa.
3. Existen pocas evidencias sobre el uso de estatinas para la prevención primaria en pacientes > 75-80 años, y su indicación se debe limitar a pacientes de muy alto riesgo (como los pacientes con diabetes tipo 2 o con múltiples factores de riesgo), sin fragilidad y con buena expectativa de vida.

Tabla 1. Propuesta para el uso de estatinas en ancianos > 80 años²⁸

Características del paciente anciano	Objetivo de cLDL	Tratamiento con estatinas
Pacientes ≥ 80 años con todos los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Expectativa de vida > 3 años • Escasa comorbilidad • Buena capacidad funcional • Ausencia de trastorno cognitivo importante 	Prevención primaria: <ul style="list-style-type: none"> • < 130 mg/dL Prevención secundaria: <ul style="list-style-type: none"> • < 100 mg/dL • < 70 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo 	Prevención secundaria: indicado siempre, si la tolerancia es buena (vigilar efectos adversos) Prevención primaria: en sujetos de alto o muy alto riesgo (diabetes o > 2 factores de riesgo), si la tolerancia es buena (vigilar efectos adversos) y no se consiguen los objetivos con dieta y ejercicio
Pacientes ≥ 80 años con cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Expectativa de vida < 3 años • Comorbilidad grave (fallo de órgano avanzado: IC en clase funcional III-IV de la NYHA, EPOC dependiente de oxígeno, cirrosis hepática, IRC en estadio III-IV; cáncer metastásico) • Demencia moderada-grave • Deterioro funcional importante 	No hay evidencias sobre el beneficio de establecer objetivos de cLDL en esta población	En general, el uso de estatinas no está indicado y debe valorarse su retirada

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardiaca; IRC: insuficiencia renal crónica; NYHA: *New York Heart Association*.

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA

- Global Health Observatory (GHO) data. World Health Statistics 2015. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2015/en/.
- Marrugat J, Sala J, Manresa JM, *et al*; REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction population incidence and in-hospital management factors associated to 28-day case-fatality in the 65 year and older. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:231-7.
- World Population Ageing 1950-2050. New York: United Nations; 2001. Disponible en: <http://www.un.org/desa/population/publications/worldageing19502050/>.
- Collerton J, Davies K, Jagger C, *et al*. Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study. *BMJ*. 2009;339:b4904.
- Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, *et al*. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551-8.
- Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, *et al*. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA*. 1994;272:1335-40.
- Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:351-5.
- Ueda P, Lung TW, Clarke P, Danaei G. Application of the 2014 NICE cholesterol guidelines in the English population: a cross-sectional analysis. *Br J Gen Pract*. 2017;67:e598-608.
- Cooney MT, Selmer R, Lindman A, *et al*; SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1093-103.
- Cruz M, Covinsky K, Widera EW, Stijacic-Cenzer I, Lee SJ. Predicting 10-year mortality for older adults. *JAMA*. 2013;309:874-6.
- Thai M, Reeve E, Hilmer SN, Qi K, Pearson SA, Gnjidic D. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:513-21.
- Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:363-71.
- Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1-10.
- Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, *et al*. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology*. 2014;60:679-86.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, *et al*. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, *et al*. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. 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.
- Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, *et al*. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1362-9.
- Odden MC, Pletcher MJ, Coxson PG, *et al*. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States. *Ann Intern Med*. 2015;162:533-41.
- Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012;172:1180-2.
- Padala KP, Padala PR, Potter JF. Statins: a case for drug withdrawal in patients with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1214-6.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, *et al*. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADE. *Neurology*. 2015;74:956-64.
- McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD003160.
- Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, *et al*. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090-9.
- Teng M, Lin L, Zhao YJ, *et al*. Statins for primary prevention of cardiovascular disease in elderly patients: systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2015;32:649-61.
- Gómez-Huelgas R, Martínez-Sellés M, Formiga F, *et al*. Tratamiento de los factores de riesgo vascular en el paciente mayor de 80 años. *Med Clin (Barc)*. 2014;143:134.e1-11.
- Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA*. 2015;314:1818-31.
- Chokshi NP, Messerli FH, Sutin D, Supariwala AA, Shah NR. Appropriateness of statins in patients aged \geq 80 years and comparison to other age groups. *Am J Cardiol*. 2012;110:1477-81.
- Koopman C, Vaartjes I, Heintjes EM, *et al*. Persisting gender differences and attenuating age differences in cardiovascular drug use for prevention and treatment of coronary heart disease, 1998-2010. *Eur Heart J*. 2013;34:3198-205.
- Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, *et al*. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*. 1997;96:4211-8.
- Hunt D, Young P, Simes J, *et al*. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*. 2001;134:931-40.
- 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;129:681-9.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
- Lowe RN, Vande Griend JP, Saseen JJ. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Consult Pharm*. 2015;30:20-30.



37. Afíalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, De Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:37-45.
38. Grånsbo K, Melander O, Wallentin L, *et al.* Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1362-9.
39. Foody JM, Rathore SS, Galusha D, *et al.* Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors in older persons with acute myocardial infarction: evidence for an age-statin interaction. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:421-30.
40. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA.* 2014;312:1136-44.
41. Konrat C, Boutron I, Trinquart L, Auleley GR, Ricordeau P, Ravaud P. Underrepresentation of elderly people in randomised controlled trials. The example of trials of 4 widely prescribed drugs. *PLoS One.* 2012;7:e33559.
42. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:488-96.
43. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, *et al.*; HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2021-31.
44. Han BH, Sutin D, Williamson JD, *et al.*; ALLHAT Collaborative Research Group. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177:955-65.
45. Gurwitz JH, Go AS, Fortmann SP. Statins for primary prevention in older adults: uncertainty and the need for more evidence. *JAMA.* 2016;316:1971-2.
46. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670-81.
47. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, *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.
48. Alperovitch A, Kurth T, Bertrand M, *et al.* Primary prevention with lipid lowering drugs and long term risk of vascular events in older people: population based cohort study. *BMJ.* 2015;350:h2335.
49. Jacobs JM, Cohen A, Ein-Mor E, Stessman J. Cholesterol, statins, and longevity from age 70 to 90 years. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:883-8.
50. Gnjidic D, LeCouteur DG, Blyth FM, *et al.* Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ Open.* 2013;3:e002333.
51. Olafsdottir E, Aspelund T, Sigurdsson G, *et al.* Effects of statin medication on mortality risk associated with type 2 diabetes in older persons: the population-based AGES-Reykjavik Study. *BMJ Open.* 2011;1:e000132.
52. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, *et al.* Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ.* 2018;362:k3359.
53. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.*; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: are part of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2889-934.
54. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, *et al.*; US Preventive Services Task Force. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2016;316:1997-2007.
55. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
56. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. CG181. London: NICE (UK); 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.
57. ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial of Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>.



EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DISMINUCIÓN ADICIONAL DE LOS NIVELES DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD EN PACIENTES QUE COMIENZAN CON NIVELES MUY BAJOS: METANÁLISIS

Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. **Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis.** *JAMA Cardiol.* 2018;3:823-8. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2258.

Las estatinas han conseguido reducir drásticamente la mortalidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En los últimos años, múltiples ensayos han comparado primero tratamientos con estatinas frente a no estatinas y, más recientemente, tratamientos intensivos con estatinas frente a no intensivos. De esta manera, se han logrado reducir progresivamente los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) con una reducción también progresiva del riesgo cardiovascular. Además, nos encontramos en una era en la que hay disponibles nuevos fármacos que, cuando se añaden al tratamiento con estatinas, consiguen una reducción todavía mayor de los niveles de cLDL objetivo recomendados hasta el momento.

Un metanálisis de 26 ensayos clínicos realizado por el *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC)* —*Lancet.* 2010;376:1670-81— en 170.000 pacientes, cuantificó la magnitud de disminución del riesgo cardiovascular en un 22% por cada descenso de 1 mmol/L (38 mg/dL). Este beneficio fue independiente de los valores de cLDL que presentara el paciente al inicio del tratamiento y se observó incluso en aquellos pacientes con niveles basales muy reducidos tales como 2 mmol/L (77,3 mg/dL). Sin embargo, solo una pequeña proporción de los pacientes incluidos en el metanálisis presentaba valores basales tan reducidos de cLDL.

El presente estudio se plantea las siguientes preguntas: ¿se mantiene el beneficio clínico que aporta la reducción de los niveles de cLDL en aquellos pacientes que presentan valores de cLDL basales $\leq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL)? y ¿es segura la disminución de cLDL en estos pacientes hasta niveles muy bajos?

Los datos analizados en este metanálisis se obtuvieron vía MEDLINE seleccionando aquellos ensayos publicados que incluían a pacientes en tratamiento combinado con estatinas más otro fármaco hipolipemiante, y cuyos valores de cLDL al inicio del ensayo fueran $\leq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL). Para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores se usaron los mismos criterios que en el estudio CTTC: muerte por enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y revascularización coronaria. Los efectos adversos analizados fueron mialgias y/o miositis, elevación del nivel de transaminasas, diabetes de nueva aparición, ictus hemorrágico y cáncer. Para cada ensayo clínico se calculó el riesgo relativo por 1 mmol/L (38,7 mg/dL) entre los brazos de tratamiento a través de un modelo de ponderación inversa de efectos fijos.

Se constató una reducción del riesgo de presentar eventos cardiovasculares al reducir los niveles de cLDL en una población de pacientes con valores basales muy bajos (mediana: 1,6 mmol/L [63 mg/dL] que llegaron a alcanzar niveles notablemente bajos (mediana: 0,5 mmol/L [21 mg/dL]), sin que se produjera un aumento de la frecuencia de efectos adversos. Estos resultados sugieren que los valores umbral recomendados en las guías para iniciar una terapia intensiva podrían reducirse y que, además, los valores objetivo actuales de cLDL pueden reducirse hasta al menos 0,5 mmol/L (20 mg/dL), consiguiendo así una mayor reducción del riesgo cardiovascular de los pacientes, sin riesgo de que se incrementen los efectos adversos asociados al tratamiento.

En conclusión, una reducción de los niveles de cLDL más allá de los valores objetivo actuales se asocia con un menor riesgo cardiovascular sin un incremento de efectos adversos asociados al tratamiento.

MENSAJES CLAVE

- Las estatinas han conseguido reducir drásticamente la mortalidad en pacientes con alto riesgo cardiovascular.
- Los datos analizados en este metanálisis provienen de 26 ensayos clínicos publicados que incluían a pacientes en tratamiento combinado con estatinas más otro fármaco hipolipemiante y cuyos valores de cLDL al inicio del ensayo fueran $\leq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL).

- Este metanálisis demuestra que una reducción de los niveles de cLDL más allá de los valores objetivo actuales se asocia con un menor riesgo cardiovascular sin un incremento de efectos adversos asociados al tratamiento.

DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL EN PACIENTES CON RIESGO INTERMEDIO Y SIN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, *et al.* **Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease.** *N Engl J Med.* 2016;374:2021-31. doi: 10.1056/NEJMoa1600176.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) causan anualmente unos 18 millones de muertes en el mundo, además de una cifra similar de eventos cardiovasculares no fatales. La disminución de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ha demostrado en numerosos ensayos ser una medida muy efectiva para reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, los pacientes reclutados presentan ECV, niveles elevados de lípidos, marcadores inflamatorios elevados, hipertensión o diabetes. No hay ensayos que muestren el efecto de reducir los niveles de cLDL con estatinas en prevención primaria en personas sin ECV y con niveles lipídicos dentro de un rango normal. Además, el patrón de dislipemia puede variar entre las diferentes razas o grupos étnicos y, en este sentido, se sabe que los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de padecer efectos adversos derivados del tratamiento con estatinas que los pacientes de raza caucásica (HPS2-THRIVE Collaborative Group, *Eur Heart J.* 2013;34:1279-91).

El presente estudio aleatorizado doble ciego denominado HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*) evaluó los efectos del tratamiento de una dosis de 10 mg de rosuvastatina (sin ajuste de dosis ni valores lipídicos objetivo) en 12.705 sujetos de 21 países y de distintas etnias (20% caucásicos, 49,1% asiáticos, 27,5% hispanos). Se incluyeron varones (≥ 55 años) y mujeres (≥ 65 años) que no tenían ECV y con un riesgo estimado intermedio (definido como riesgo a un año de presentar eventos cardiovasculares mayores de aproximadamente el 1%). Los participantes tenían al menos uno de los siguientes factores de riesgo

vascular: índice cintura-cadera elevado, bajos niveles de cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), tabaquismo actual o pasado, disglucemia, historia familiar de enfermedad coronaria prematura o disfunción renal moderada. También se incluyó a mujeres ≥ 60 años que tuvieran al menos dos de los factores de riesgo anteriores. Un primer objetivo coprimario evaluó el combinado de muerte por evento cardiovascular, ictus o infarto de miocardio no fatales. Un segundo objetivo coprimario incluyó el combinado de revascularización, insuficiencia cardiaca y paro cardíaco con resucitación. La mediana de seguimiento fue de 5,6 años.

En ambos grupos, los valores basales de cLDL fueron de 127,8 mg/dL (3,31 mmol/L) y los de apolipoproteína B de 1,02 g/L. Al final del ensayo, los niveles medios de cLDL fueron un 26,5% menores en el grupo que recibió rosuvastatina que en el grupo placebo (diferencia media = 34,6 mg/dL [0,90 mmol/L]; $p < 0,001$). Asimismo, los participantes tratados con rosuvastatina tenían una media de apolipoproteína B 0,23 g/L más baja que los tratados con placebo ($p < 0,001$), y lo mismo ocurrió con los niveles de triglicéridos que fueron 21,2 mg/dL más bajos ($p < 0,001$). Los eventos incluidos en el primer objetivo coprimario ocurrieron en 235 participantes (3,7%) en el grupo de rosuvastatina y en 304 participantes (4,8%) en el grupo placebo (*hazard ratio* [HR] = 0,76; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,64-0,91; $p = 0,002$) y el combinado de eventos incluidos en el otro objetivo coprimario ocurrieron en 277 participantes tratados con rosuvastatina (4,4%) y en 363 participantes tratados con placebo (HR = 0,75; IC95%, 0,64-0,88; $p < 0,001$). Estos resultados se mantuvieron consistentes cuando los participantes se estratificaron de acuerdo con su riesgo cardiovascular basal, niveles lipídicos, niveles de proteína C reactiva, presión arterial y grupo étnico. En cuanto a la seguridad, en el grupo de participantes tratados con rosuvastatina no hubo mayor frecuencia de diabetes o cáncer que en el grupo placebo, aunque sí un mayor número de cirugía de cataratas (el 3,8 frente al 3,1%; $p = 0,02$) y síntomas musculares (el 5,8 frente al 4,7%; $p = 0,005$). Finalmente, el número total de muertes fue de 334 en el grupo que recibió rosuvastatina y de 357 en el grupo placebo (no significativo).

En conclusión, el tratamiento con 10 mg/día de rosuvastatina resultó en una disminución significativa del riesgo de presentar eventos cardiovasculares en comparación con placebo en una población de riesgo intermedio, sin ECV subyacente y étnicamente diversa. Por tanto, este estudio aporta nuevas evidencias del beneficio de la terapia con estatinas en la población caucásica, pero que también son extrapolables a otras poblaciones como la asiática y la hispanica.

MENSAJES CLAVE

- La disminución de los valores de cLDL ha demostrado en numerosos ensayos ser una medida muy efectiva para reducir el riesgo cardiovascular.
- En la mayoría de los estudios, los pacientes reclutados presentan ECV, niveles elevados de lípidos, marcadores inflamatorios elevados, hipertensión o diabetes, y no hay ensayos que muestren el efecto de reducir los niveles de cLDL con estatinas en prevención primaria en personas sin ECV y con niveles lipídicos dentro de un rango normal.
- Este estudio, aleatorizado y doble ciego, evaluó los efectos del tratamiento de una dosis de 10 mg de rosuvastatina en varones \geq 55 años y mujeres \geq 65 años de 21 países y de distintas etnias que no padecían ECV y con un riesgo estimado intermedio.
- Este estudio aporta nuevas evidencias del beneficio de la terapia con estatinas en la población caucásica, pero que también son extrapolables a otras poblaciones como la asiática y la hispánica.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL USO DE ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Yebyo HG, Aschmann HE, Puhan MA. **Finding the Balance Between Benefits and Harms When Using Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Modeling Study.** *Ann Intern Med.* 2018. doi: 10.7326/M18-1279.

Aunque el uso de estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) ha demostrado su eficacia y está recomendado por la mayoría de las guías, su uso es controvertido. La razón de esta controversia reside en la incertidumbre de la aplicabilidad de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en la vida real, además de la poca seguridad sobre cómo se evalúan los riesgos en los ensayos clínicos y la aparente falta de definición de los grupos de población que se benefician de su uso. Además, el actual umbral de riesgo utilizado para realizar las recomendaciones (7,5-10% a 10 años) no parece estar claramente justificado.

Este estudio tiene como objetivo evaluar los beneficios y riesgos del uso de estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina y rosuvastatina) en prevención primaria de ECV y determinar los umbrales de riesgo específicos en

función de la edad y el sexo a partir de los cuales los beneficios superan a los perjuicios. Se analizan cuatro fármacos de forma individual, ya que no todas las estatinas tienen el mismo perfil beneficio/seguridad.

La población de estudio incluyó a participantes de 40 a 75 años sin eventos cardiovasculares previos y en tratamiento con estatinas a dosis bajas o moderadas por ser las más frecuentemente prescritas en prevención primaria de ECV. Los efectos que se consideraron beneficiosos (que apoyan el uso de estatinas) fueron la frecuencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Por el contrario, los efectos que se consideraron perjudiciales derivados de su uso fueron: aparición de miopatía, disfunción hepática y renal, cataratas, ictus hemorrágico, diabetes tipo 2, cáncer, náuseas o dolor de cabeza y discontinuación del tratamiento provocado por efectos adversos.

El modelo utilizado fue desarrollado en el *National Cancer Institute* por Gail et al. (*J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1829-46). Tomando como referencia la población de Suiza, se calculó la probabilidad a la que la terapia con estatinas aportara beneficios netos a 10 años en diferentes subgrupos de población de varones y mujeres estratificados por edad. Los valores se obtuvieron aplicando un modelo exponencial ajustado para mortalidad no debida a ECV.

Los resultados obtenidos apoyan la idea de que las estatinas comienzan a aportar beneficios a unos umbrales superiores a los que se están utilizando actualmente (7,5-10%). De hecho, y dependiendo de la edad y el sexo, los umbrales de riesgo variaron entre el 14 y el 22%. Los umbrales más bajos fueron para atorvastatina y rosuvastatina, lo que indica que son los fármacos con un perfil beneficio/perjuicio más favorable.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que los modelos de predicción a 10 años actuales están muy influidos por la edad, que es un factor de riesgo no modificable y, por tanto, muchos pacientes $>$ 65 años pueden ser elegibles para tratamiento con estatinas incluso en ausencia de otros factores de riesgo, como la hiperlipidemia. Además, hay otros efectos adversos de las estatinas no considerados en este estudio como la rabdomiólisis o las alteraciones neurológicas, de las cuales solo se informa en caso de ser moderadas o graves y que podrían hacer el uso de estatinas, si cabe, menos favorable en este grupo de población.

En conclusión, los autores sugieren que los umbrales de riesgo que toman las actuales guías para la introducción del tratamiento con estatinas deberían ser más altos y tener en cuenta recomendaciones más sensibles basadas en el sexo, el grupo de edad y el tipo de estatina. En su opinión, las guías prácticas actuales indican el uso de estatinas a una amplia proporción de población sana debido a que enfatizan los efectos beneficiosos y, aunque los efectos adversos

no se ignoran, no parecen influir proporcionalmente en la recomendación final. Redefinir los umbrales de riesgo podría tener en el futuro importantes implicaciones clínicas.

MENSAJES CLAVE

- Aunque su uso es controvertido, el empleo de estatinas en la prevención de la ECV ha demostrado su eficacia y está recomendado por la mayoría de las guías.
- El objetivo de este estudio es evaluar los beneficios y riesgos del uso de estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina y rosuvastatina) en prevención primaria de ECV y determinar los umbrales de riesgo específicos en función de la edad y el sexo a partir de los cuales los beneficios superan a los perjuicios.
- La población de estudio incluyó a participantes de 40 a 75 años sin eventos cardiovasculares previos y en tratamiento con estatinas a dosis bajas o moderadas por ser las más frecuentemente prescritas en prevención primaria de ECV.
- Los resultados obtenidos apoyan la idea de que las estatinas comienzan a aportar beneficios a unos umbrales superiores a los que se están utilizando actualmente (7,5-10%).
- Los autores sugieren que los umbrales de riesgo que toman las actuales guías para la introducción del tratamiento con estatinas deberían ser más altos y tener en cuenta recomendaciones más sensibles basadas en el sexo, el grupo de edad y el tipo de estatina.

ASOCIACIÓN A LARGO PLAZO ENTRE MORTALIDAD Y NIVELES DE COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD EN INDIVIDUOS CON RIESGO BAJO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR A 10 AÑOS

Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, *et al.* **Long-term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease.** *Circulation.* 2018;138:2315-25. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.118.034273.

La mayor parte de los estudios que evalúan los efectos de la terapia hipolipemiente en prevención primaria se han realizado en grupos con riesgo estimado interme-

dio o alto de tener enfermedad cardiovascular (ECV) a 10 años. Existen muy pocos datos sobre los pacientes con un riesgo a 10 años bajo (< 7,5%) a pesar de que representan la mayor parte de la población. En 2013, las guías de la *American Heart Association/American College of Cardiology* no recomendaban terapia con estatinas en individuos de bajo riesgo a menos que sus niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) fueran ≥ 190 mg/dL (incluyendo una recomendación IIb si los valores eran ≥ 160 mg/dL) y lo hacían a pesar de la incertidumbre sobre la relación entre niveles de colesterol y ECV y, más concretamente, sobre qué valores umbral son los apropiados para comenzar con el tratamiento hipolipemiente en este grupo de población.

El presente estudio analiza la relación entre los valores de cLDL con la ECV y la mortalidad por enfermedad coronaria en una cohorte con riesgo estimado bajo a 10 años ($n = 36.375$) extraída del estudio longitudinal Cooper Center, con una mediana de seguimiento de 26,8 años.

Los criterios de exclusión fueron ECV previa, diabetes mellitus y niveles plasmáticos de triglicéridos > 450 mg/dL. Las curvas de supervivencia se estimaron usando el método Kaplan-Meier y el modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar la asociación entre los niveles de cLDL, colesterol no-HDL y mortalidad cardiovascular.

El número de muertes durante los 26,8 años de seguimiento fue de 1.684 (1.086 debidas a ECV y 598 a enfermedad coronaria). Utilizando como referencia los valores de cLDL < 100 mg/dL, los subgrupos con niveles de cLDL de 100 a 129 mg/dL; de 130 a 159 mg/dL; de 160 a 189,9 mg/dL, y ≥ 190 mg/dL se asociaron con un riesgo significativamente superior de muerte por ECV —*hazard ratio* (HR): 1,4 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,1-1,7); HR: 1,3 (IC95%, 1,1-1,6); HR: 1,9 (IC95%, 1,5-2,4) y HR: 1,7 (IC95%, 1,3-2,3)— respectivamente, y hubo una reducción media en años de vida libre de ECV de 1,8, 1,1, 4,3 y 3,9, respectivamente. Tras el ajuste por riesgo de ECV, los valores de cLDL de 160 a 189 mg/dL y ≥ 190 mg/dL se mantuvieron asociados de manera independiente con la mortalidad por ECV —HR: 1,7 (IC95%, 1,4-2,2) y HR: 1,5 (IC95%; 1,2-2,1)— respectivamente. En cuanto a los valores de colesterol no-HDL, tras el ajuste multivariable y utilizando como referencia el grupo con colesterol no-HDL < 130 mg/dL, los niveles de colesterol no-HDL de 160 a 189 mg/dL; de 190 a 219 mg/dL, y ≥ 220 mg/dL se asociaron significativamente con un mayor riesgo de ECV —HR: 1,3 (IC95%; 1,1-1,6); HR: 1,8 (IC95%, 1,4-2,2) y HR: 1,5 (IC95%; 1,2-2,0)— respectivamente. Además, en la cohorte con un riesgo a 10 años $< 5\%$ se mantuvo la correlación entre cLDL y colesterol no-HDL con la mortalidad por ECV.

Los autores concluyen que en esta cohorte de bajo riesgo cardiovascular los niveles de cLDL y colesterol no-HDL ≥ 160 mg/dL se asociaron de manera independiente con un aumento del 50 al 80% del riesgo de muerte por enfermedad coronaria. Además, la asociación entre cLDL y mortalidad por enfermedad coronaria fue todavía mayor al extender el seguimiento más allá del periodo de 10 años de riesgo estimado y fue significativa incluso en aquellos pacientes con un riesgo de ECV a 10 años $< 5\%$.

Estos resultados sugieren que es necesario llevar a cabo una revisión de los valores umbral a partir de los cuales debe instaurarse la terapia hipolipemiente, ya que los individuos con niveles de cLDL ≥ 160 mg/dL —considerados actualmente de bajo riesgo por las guías— tienen un riesgo de muerte por enfermedad coronaria a largo plazo incrementado. Asimismo, los resultados indican que el colesterol no-HDL ≥ 160 mg/dL podría considerarse un factor de riesgo independiente de tener ECV y de mortalidad asociada a enfermedad coronaria.

MENSAJES CLAVE

- El estudio analiza la relación entre los valores de cLDL con la ECV y la mortalidad por enfermedad coronaria en una cohorte con riesgo estimado bajo a 10 años, extraída del estudio longitudinal Cooper Center.
- Los autores concluyen que en esta cohorte de bajo riesgo a 10 años los niveles de cLDL y colesterol no-HDL ≥ 160 mg/dL se asocian de manera independiente con un aumento del 50 al 80% del riesgo de muerte por enfermedad coronaria. La asociación entre cLDL y mortalidad por enfermedad coronaria fue todavía mayor al extender el seguimiento más allá del periodo de 10 años de riesgo estimado y fue significativa incluso en aquellos pacientes con un riesgo de ECV a 10 años $< 5\%$.
- Estos resultados sugieren que es necesario llevar a cabo una revisión de los valores umbral a partir de los cuales debe instaurarse la terapia hipolipemiente.
- Asimismo, los resultados indican que el colesterol no-HDL ≥ 160 mg/dL podría considerarse un factor de riesgo independiente de tener ECV y de mortalidad asociada a enfermedad coronaria.



Papel de los lípidos y las lipoproteínas en la aterosclerosis

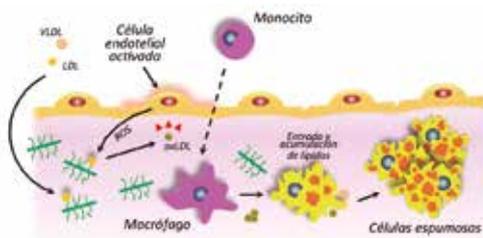
Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, Doran AC, Vickers KC.

Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2019 Jan 3.

La **aterosclerosis** constituye la principal causa de ocurrencia de enfermedad arterial periférica, ictus e infarto de miocardio (IM) en el mundo desarrollado. La presencia de colesterol en la placa de ateroma sugiere que los **lípidos y las lipoproteínas** desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad.

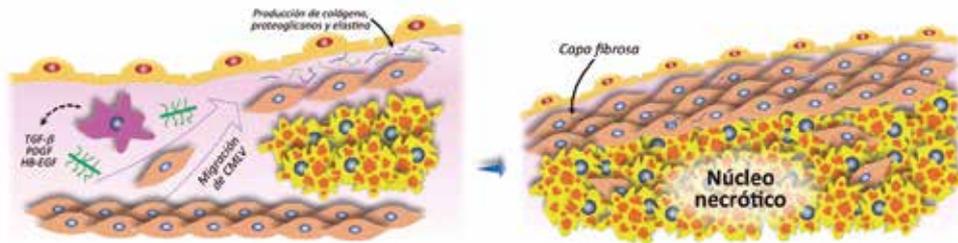


FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS



INICIACIÓN

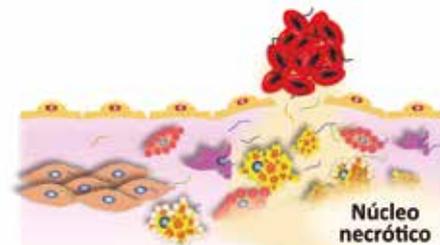
La lesión comienza con la **acumulación de lipoproteínas** en la capa subendotelial. La oxidación de estas lipoproteínas (oxLDL) provoca activación de las CE y la infiltración de monocitos que se diferencian a **macrófagos**. Los macrófagos **almacenan oxLDL**, y lipoproteínas remanentes que conforman las **células espumosas** formadoras de la **estría grasa**.



PROGRESIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

Como resultado de un proceso inflamatorio continuo; la infiltración de macrófagos y otras células inflamatorias producen **factores de crecimiento y quimiotácticos** que estimulan la **migración de CMLV** y la **secreción de elementos componentes de la MEC** por parte de estos. Este proceso conduce a la formación de la **capa fibrosa**. El volumen de la placa aumenta provocando una barrera que evita el colapso y la liberación de los factores de la lesión a la sangre. La placa estable contiene núcleos necróticos con restos de macrófagos y lípidos debido a la muerte de células espumosas por apoptosis.

El aumento de la muerte por apoptosis de los macrófagos incrementa los procesos inflamatorios provocando a su vez la **muerte de CMLV** y, con ello, la **disminución de la producción de elementos de la MEC** y la **degradación de colágeno** por proteasas. Un desequilibrio entre los factores inflamatorios y mediadores lipídicos especializados (SMP) desestabiliza la placa provocando su **ruptura** y la aparición de los correspondientes **eventos cardiovasculares**.



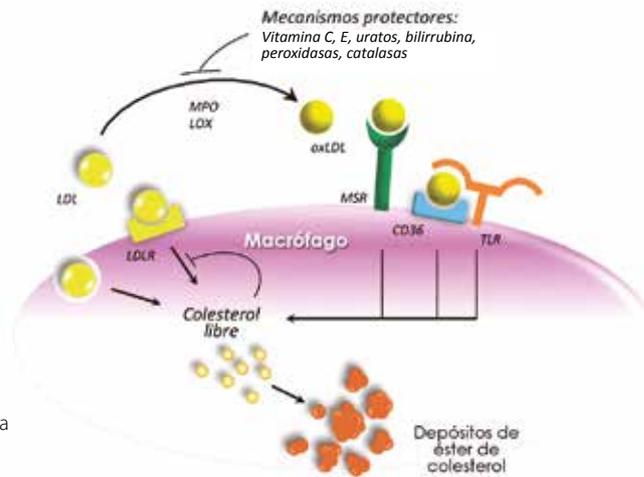
RUPTURA

CE: células endoteliales; CMLV: células del músculo liso vascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MEC: matriz extracelular; oxLDL: lipoproteínas de baja densidad oxidadas; ROS: especies reactivas de oxígeno; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

PAPEL DEL COLESTEROL Y LAS LIPOPROTEÍNAS EN LA ATEROSCLEROSIS

La hipótesis del colesterol, proponía que los altos niveles de colesterol de un individuo estaban asociados con la cantidad de grasas saturadas que adquiría de la dieta, con lo cual una **disminución de los niveles de cLDL** entonces debería **reducir la aparición de eventos cardiovasculares**. La contribución de estas moléculas en la aterosclerosis ha sido demostrada de manera significativa por numerosos estudios.

La acumulación de cLDL en la pared arterial conduce a la **oxidación** de estas por mieloperoxidasas (MPO) y lipoxigenasas (LOX)



Por el plasma circulan **antioxidantes** y **enzimas** que catabolizan los lípidos oxidados

La oxidación de las LDL provoca que estas moléculas sean reconocidas por receptores de otro tipo (MSR, CD36, TLR) provocando una **acumulación marcada de colesterol**

El colesterol libre acumulado inhibe al LDLR **regulando** así la entrada de las LDL a la célula

Los macrófagos se convierten en **células espumosas**; iniciando así el desarrollo de **lesiones ateroscleróticas**

PAPEL DE LA OXIDACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS EN LA ATEROSCLEROSIS

CLDL ELEVADO Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV) ATEROSCLERÓTICA

CAUSAS GENÉTICAS

LA DISMINUCIÓN DE CLDL REDUCE LA ECV

Se ha demostrado que los niveles de cLDL bajos debidos a **causas genéticas** (PCSK9 no funcional) se asocian con una **reducción significativa** de eventos cardiovasculares

Lo que constituye una evidencia importante del papel de las LDL en el desarrollo de la aterosclerosis

Diversos estudios han demostrado que el abordaje de la **disminución de las LDL** (estatinas/anti-PCSK9) unido a la **disminución de los efectos inflamatorios** (p. ej., anti-IL1b) constituye la estrategia más sólida para la reducción del riesgo de ECV

EVIDENCE

CD36: receptor "scavenger"-B1, -B2, -B3; LDLR: receptor de LDL; MSR: receptor "scavenger"; PCSK9: convertasa de proteínas subtilisina/kexina tipo 9 (proteína sérica con afinidad por los LDLR); TLR: receptores de tipo "Toll"-2, -4, -6, -7, -9

OTROS MARCADORES DE RIESGO DE ECV

Dado que cada pLDL contiene una molécula de apoB 100 y que la mayoría de apoB 100 en el plasma está unida a una pLDL; varios estudios han demostrado que los niveles de apoB 100 constituyen un **mejor marcador** de riesgo de ECV que las LDL en sí

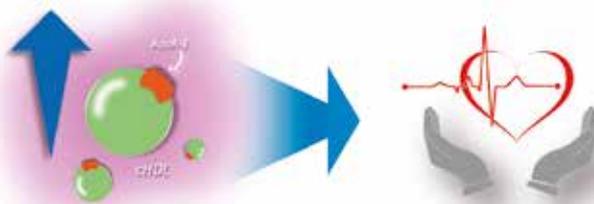
Kamstrup y col. demostraron que un incremento del 22% en los niveles de Lp(a) en plasma **aumenta** el riesgo de ocurrencia de IM, lo que respalda firmemente el papel de estas partículas en la ECV



Parece ser evidente que la sustitución de los ácidos grasos saturados por **ácidos grasos polinsaturados** (omega-3, -6) **reduce** tanto los niveles de triglicéridos en plasma como el riesgo de ECV

Las nuevas directrices de la **AHA/ACC** establecen que un elevado número de partículas de apoB, Lp(a) y la hipertriglicidemia constituyen **factores de riesgo adicionales** para la ECV aterosclerótica

NIVELES DE CHDL Y ATEROSCLEROSIS



Varias décadas de estudios epidemiológicos de alta calidad han demostrado que los niveles de **CHDL** están **inversamente correlacionados** con el riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de la raza, el sexo o la etnicidad de la población

EFFECTOS DE LA SEÑALIZACIÓN DEL CHDL EN LA CÉLULA

ANTIINFLAMATORIO

Inhibición de NF-kappaB, ↑ expresión de hemo oxigenasa 1, ↓ ICAM-1 en células endoteliales, ↓ niveles de HPCs, monocitos, neutrófilos y plaquetas, etc.

ANTIAPOPTÓTICO

Inhibe la liberación de cyt c; ↑ expresión de Bcl-xl (antiapoptótico) y ↓ expresión de Bid (proapoptótico), etc.

ANTIOXIDATIVO

Impide la oxidación de las LDL en las que están implicadas 4 proteínas que forman parte de su estructura (apoA-1, LCAT, Lp-PLA2 y PON1)

COMUNICACIÓN

Participa en la comunicación intercelular transfiriendo ácidos nucleicos (miRNA) entre diversos tejidos

ANTITROMBÓTICO

Inhibe la activación y agregación de plaquetas inhibiendo la formación de trombos a través de diversos mecanismos, lo que le atribuye sus propiedades antiaterogénicas

PROVASODILADOR

Protege contra la activación, la apoptosis y la pérdida de la función de barrera del endotelio vascular; *elementos críticos en la aterosclerosis*

ANTIINFECCIOSO

Participa en la inmunidad innata a través de apo-L1, conocido como factor lítico del tripanosoma; el cual forma parte de su estructura en algunas subclases

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; apoA-1: apolipoproteína A-1; apoB 100: apolipoproteína B-100; apo-L1: apolipoproteína A-1; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cyt c: citocromo C; ECV: enfermedad cerebrovascular; HPCs: células progenitoras hematopoyéticas; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; LCAT: lecitin colesterol acil transferasa; Lp(a): lipoproteína a; IM: infarto de miocardio; Lp-PLA2: lipoproteína asociada a fosfolipasa A2; miRNA: Micro RNA; pLDL: partícula de LDL; PON1: paraoxonasa 1.

“DEBERÍAMOS USAR UNA ESTATINA POTENTE, PORQUE LA MAYORÍA DE PACIENTES QUE PRECISAN TRATAMIENTO NECESITAN LOGRAR REDUCCIONES IMPORTANTES DE COLESTEROL-LDL”

Según la ADA (Asociación Americana de Diabetes) es necesario mejorar el perfil lipídico de los pacientes diabéticos. ¿Qué considera más relevante de sus recomendaciones?

► Como sucede en otras guías americanas, en estas guías no se consideran unos niveles de colesterol en los que comenzar un tratamiento, ni tampoco como cifras objetivo por debajo de las que haya que disminuirlo.

Los niveles que contempla para optar por el tratamiento son básicamente los niveles de riesgo cardiovascular que tiene el paciente. De ello podemos deducir, según estas guías, que, probablemente, exceptuando algún paciente de muy bajo riesgo, como aquellos con diabetes recién diagnosticada, o pacientes sin enfermedad cardiovascular y sin lesión de órganos diana, siempre se habla de pacientes de alto riesgo. Como consecuencia, además de un cambio de estilo de vida (que recomienda dieta mediterránea), se debería comenzar con estatinas, que según recomiendan estas guías básicamente deberían ser de alta potencia como atorvastatina y rosuvastatina.

¿Cómo influye el nivel de cLDL y no-HDL en la mortalidad por enfermedad cardiovascular y por enfermedad coronaria?

► Ambos niveles son marcadores de riesgo cardiovascular. En el caso del cLDL, además, se ha visto que la modificación de sus niveles se acompaña

siempre de un descenso de la enfermedad cardiovascular, por lo que, en este caso, sabemos que, además de un marcador, es un factor de riesgo totalmente confirmado. En cuanto al colesterol no-HDL, lo que sabemos es que se acompaña de alto riesgo y que, probablemente, sea un factor de riesgo cardiovascular, pero hasta el momento no hemos desarrollado ningún tratamiento que haya permitido poder reducir el riesgo cardiovascular al reducir el colesterol no-HDL.



Dr. Miguel Camafort

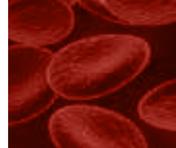
*Servicio de Medicina Interna,
Hospital Clínic, Barcelona.*

El paciente anciano suele estar poco representado en los estudios clínicos. ¿Cree que deberían aplicarse los mismos criterios que en adultos más jóvenes a la hora de establecer el tratamiento para su riesgo cardiovascular?

► Esta es una pregunta clave. No disponemos de datos en pacientes muy ancianos, y de muy pocos datos en pacientes ancianos, por lo que parece difícil asumir que los datos de los ensayos clínicos de los que disponemos sean totalmente aplicables a pacientes ancianos. Por ello, habría que tener en cuenta que una de las cosas que va a guiar nuestro tratamiento es la situación de fragilidad o robustez del paciente anciano. Por ello, la recomendación sería que en pacientes ancianos frágiles seamos menos agresivos y esperemos a ver si la fragilidad revierte o no, y en ancianos robustos con ausencia de fragilidad actuemos como en pacientes más jóvenes con respecto al tratamiento de la dislipemia.

En particular, en el paciente anciano diabético, ¿cómo debería plantearse el abordaje de su perfil lipídico y de su riesgo cardiovascular?

► Tal y como he comentado antes, aparte de los factores que uno tiene en cuenta en el paciente diabético, como serían duración de la enfermedad, presencia de enfermedad



cardiovascular, presencia de enfermedad microvascular, etc., habría que tener en cuenta dos aspectos fundamentales: por una parte, la presencia de fragilidad, en cuyo caso es importante tener en cuenta un buen balance de beneficios y perjuicios a obtener con el tratamiento con estatinas, y en segundo lugar, relacionado con el primero, tener en cuenta que en este grupo de pacientes, los eventos adversos como mialgias, etc., son también muy frecuentes, lo que haría que preferentemente usáramos fármacos con un mejor perfil de efectos adversos.

Algunos datos recientes insisten en la reducción del colesterol-LDL más allá de los niveles objetivo establecidos por las guías clínicas. ¿Qué opina al respecto?

► Es difícil posicionarse porque, básicamente, los datos al respecto proceden de un número limitado de ensayos clínicos y, además, vemos que, conforme van disminuyendo los niveles de cLDL por debajo de 100, el beneficio obtenido se reduce, aunque sigue siendo positivo su efecto en la reducción de morbimortalidad cardiovascular.

De todas maneras, probablemente nuevas guías nos indicarán como objetivos unos niveles más bajos de cLDL,

ya que, lo que sí que queda claro es que en el tratamiento de la dislipemia, básicamente del cLDL: "cuanto más bajo mejor".

¿Cuándo considera que estaría justificado recurrir al tratamiento con inhibidores de PCSK9 en un paciente diabético?

► En este punto, probablemente sería partidario de tratar con inhibidores de PCSK9 a aquellos pacientes en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular que no hayan sido capaces de disminuir los niveles de cLDL por debajo de objetivos, a pesar de un tratamiento correcto con una estatina potente, a dosis máximas toleradas, y en tratamiento combinado con ezetimiba.

Otro aspecto a considerar sería el de los pacientes que presentan intolerancia a estatinas, que no se resuelve a pesar de pautas como las que utilizamos en unidades especializadas como son la administración de rosuvastatina a dosis bajas (5 mg) cada 48 horas, e ir incrementando progresivamente. Aunque las recomendaciones actuales del Sistema Nacional de Salud no lo incluyen como una alternativa terapéutica, probablemente sí que debería estar financiado.

¿En qué situaciones considera justificado el uso de estatinas en prevención primaria?

► Creo que la respuesta es muy sencilla: en aquellos pacientes que tengan una situación de riesgo cardiovascular elevado medido por las escalas de riesgo que prefiramos. No podemos dejar a estos pacientes sin tratamiento con estatinas simplemente porque no han tenido un evento cardiovascular previo.

¿Qué criterios deberían utilizarse a la hora de elegir una estatina en particular?

► Creo que la respuesta es obvia. Deberíamos buscar una estatina potente, porque, en la mayor parte de las ocasiones, aquellos pacientes en los que se precisa comenzar tratamiento necesitan reducciones importantes. Además, necesitamos estatinas que sean bien toleradas y que, por lo tanto, tengan un número bajo de eventos adversos y estatinas que tengan un buen perfil de interacciones, y que presenten las menos posibles.

A este respecto, por ejemplo, fármacos como rosuvastatina cumplen con los tres criterios que yo definiría como esenciales para una estatina.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2019 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.



Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group