

Utilización de estatinas en geriatría

Pilar Hereu y Antonio Vallano

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Las estatinas son fármacos ampliamente utilizados y su efecto terapéutico se ha relacionado sobre todo con sus efectos hipolipemiantes. Las estatinas actúan mediante la inhibición reversible de la enzima hepática 3-hidroxi-metil-glutaril CoA (HMG-CoA) reductasa, como consecuencia se reduce la biosíntesis intracelular hepática del colesterol y también aumenta la eliminación de las partículas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de la circulación a través del incremento de los receptores de LDL de la membrana celular de los hepatocitos. Además de disminuir el cLDL, tienen un efecto más discreto de disminución de los triglicéridos y de aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad cHDL. Sin embargo, las estatinas *in vitro* también tienen efectos pleiotrópicos, es decir, no sólo reducen las concentraciones plasmáticas de colesterol sérico total y cLDL, sino que tienen otros múltiples efectos farmacodinámicos (acción antiagregante, modificación de la actividad del endotelio vascular, estabilización de la placa de ateroma, atenuación de la proliferación y migración de células musculares lisas en la íntima vascular, modulación de la inmunidad, acción antiinflamatoria y antioxidativa)¹. Se ha dicho que las estatinas se han convertido en la nueva aspirina del siglo XXI porque esta diversidad de efectos ha planteado su potencial utilidad terapéutica en múltiples indicaciones (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, diabetes, demencia, osteoporosis, infecciones, cáncer, degeneración de mácula...). En este artículo sólo revisaremos los datos de eficacia y seguridad de las estatinas en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares y de los pacientes con demencia o enfermedad de Alzheimer.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad en los pacientes de edad avanzada y la gran mayoría

de pacientes (> 80%) que fallecen a causa de una cardiopatía isquémica son mayores de 65 años. En la población adulta existe una relación directa entre la cifra de colesterol en sangre y el riesgo cardiovascular, pero esta relación está más discutida en los pacientes de edad avanzada. Los resultados de estudios epidemiológicos prospectivos indican que esta relación disminuye con la edad y existen dudas sobre la significación clínica de la hiperlipidemia en la población mayor de 80 años.

Se han publicado revisiones sistemáticas del tratamiento con estatinas para la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica en pacientes de edad avanzada²⁻⁴. La eficacia y seguridad de las estatinas en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica se han evaluado en varios ensayos clínicos publicados (4S, CARE, LIPID y HPS)². En estos ensayos se incluyó a más de 38.000 pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica (4S, CARE y LIPID), enfermedad vascular o diabetes mellitus (HPS), las estatinas evaluadas fueron simvastatina (4S y HPS) y pravastatina (CARE y LIPID), y el seguimiento fue de 5 a 6 años². Cabe resaltar que estos ensayos no se realizaron específicamente en pacientes de edad avanzada, la edad media de los pacientes fue de 58 a 64 años, pero alrededor del 40% de los pacientes (más de 16.500) incluidos tuvieron edades comprendidas entre los 65 y los 80 años. Los resultados del análisis del subgrupo de pacientes mayores de 65 años sugerían que las estatinas también disminuían la mortalidad por cardiopatía isquémica y el riesgo de infarto de miocardio agudo no mortal en estos pacientes de edad avanzada, al igual que en el resto de pacientes².

El ensayo clínico PROSPER comparó la eficacia y la seguridad de 40 mg diarios de pravastatina y placebo en 5.804 pacientes con una edad media de 75 años (márgenes de 70 a 82 años), cifras medias de cLDL de 148 mg/dl y con antecedentes de enfermedad cardiovascular (coronaria, cerebral o periférica) o factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión o diabetes)⁵. Después de un seguimiento de 3 años, el tratamiento con pravastatina redujo la incidencia de la variable principal (pravastatina 14,1% y placebo 16,2%), que fue una variable combinada de mortalidad coronaria, infarto de miocardio no mortal o accidente vascular cerebral mortal o no mortal (riesgo relativo [RR] = 15; intervalo de confianza [IC] del 95%, 3-

Correspondencia: Dr. P. Hereu.
Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 09907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). España.
Correo electrónico: phereu@csb.usc.es

Recibido el 28-7-2008; aceptado el 28-7-2008.

26). Esta disminución del riesgo fue debida sobre todo a la reducción de la mortalidad coronaria e infarto de miocardio no mortal (RR = 19; IC del 95%, 6-31), y no se constató una disminución del riesgo de accidente vascular mortal o no mortal, y tampoco de la mortalidad global de los pacientes.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis que ha evaluado la eficacia de las estatinas como prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en pacientes de 65 o más años de edad⁴. Se seleccionaron los datos de 9 ensayos clínicos que incluyeron a 19.569 pacientes con edades comprendidas entre los 65 y los 82 años. La mayor novedad de este estudio es la constatación de que el tratamiento con estatinas como prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en la población de edad avanzada disminuye la mortalidad por cualquier causa a los 5 años de tratamiento (RR = 22; IC del 95%, 11-35), además de disminuir también la mortalidad coronaria (RR = 30; IC del 95%, 17-47), el infarto de miocardio no mortal (RR = 26; IC del 95%, 11-40) y el accidente vascular cerebral (RR = 25; IC del 95%, 16-44). Los resultados de este metaanálisis sugieren que la magnitud de los beneficios del tratamiento con estatinas en la población de edad avanzada sería incluso superior a los beneficios en la población adulta de menor edad. Se estima que el número necesario de pacientes a tratar con estatinas para salvar una vida en los pacientes de 65 o más años sería de 28 y en la población de menor edad de 56 a 61⁴. Existen menos pruebas de la eficacia del tratamiento con estatinas como prevención primaria de la cardiopatía isquémica. Se han evaluado la eficacia y la seguridad de las estatinas como prevención primaria en varios ensayos clínicos (ALLHAT-LLT, AFCAPS/TEXCAPS, ASCOT-LA, CARDS), que han incluido una proporción variable (21-55%) de pacientes mayores de 65 años⁶. Los resultados preliminares del tratamiento con estatinas como prevención primaria en el subgrupo de los pacientes de edad avanzada sugieren que los beneficios serían similares a los observados en los pacientes de menor edad.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Hay un interés creciente por conocer el efecto terapéutico de las estatinas, tanto en la prevención como en la fase aguda de los accidentes cerebrovasculares⁷. Así como la hipercolesterolemia es un factor de riesgo conocido para la cardiopatía isquémica, su relación con el accidente cerebrovascular es más controvertida. En los ensayos clínicos con estatinas en la prevención secundaria cardiovascular (CARE, LIPID, 4S) se ha observado una reducción del RR de accidente cerebrovascular de un 30%. Sin embargo, sólo el ensayo clínico SPARCLE ha evaluado el efecto de las estatinas en la prevención secundaria de pacientes con un accidente cerebrovascular establecido o transitorio reciente (6 meses previos) y sin enfermedad

coronaria conocida⁸. La edad media de los pacientes incluidos en este ensayo fue de 63 años. El tratamiento con una dosis diaria de 80 mg atorvastatina se asoció con una disminución de un 16% (IC del 95%, 8-29) del RR de accidente cerebrovascular mortal y no mortal durante un período de seguimiento de 5 años. Sin embargo, el tratamiento con estatinas también se asoció a un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico (73%; IC del 95%, 19-150). Los autores no realizaron un análisis en función de la edad de los pacientes y se desconocen los resultados en los pacientes de edad avanzada. Aunque se han realizado metaanálisis que evalúan las estatinas en la prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares^{9,10}, actualmente no hay estudios específicos que hayan evaluado esta prevención en los pacientes de edad avanzada.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

El papel de las estatinas en la insuficiencia cardíaca es controvertido porque se han postulado posibles efectos, tanto deletéreos como beneficiosos. Se ha observado que los pacientes con insuficiencia cardíaca y valores bajos de colesterol tienen una mayor mortalidad. Por otra parte, existe la hipótesis de que los efectos de las estatinas sobre el endotelio vascular, los antiinflamatorios y los antioxidantes podrían ser beneficiosos en la insuficiencia cardíaca. A partir de los resultados de diferentes estudios observacionales, se ha sugerido que las estatinas mejorarían la función ventricular. Sólo hay un único ensayo clínico aleatorizado en el que se ha evaluado la eficacia y la seguridad de las estatinas en la población anciana con insuficiencia cardíaca¹¹. El ensayo clínico CORONA incluyó a más de 5.000 pacientes mayores de 60 años (mediana de edad de 73 años) con insuficiencia cardíaca (clase funcional II-IV) de causa isquémica y comparó el tratamiento con 10 mg diarios de rosuvastatina y placebo, con un seguimiento de 32 meses. El tratamiento con rosuvastatina no disminuyó la incidencia de la variable principal, que fue una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Sin embargo, el tratamiento con rosuvastatina se asoció a una disminución de la hospitalización por causa cardiovascular. Actualmente están en curso varios ensayos clínicos (JUPITER, GISSI-HF) que evalúan la eficacia de las estatinas en la insuficiencia cardíaca.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se ha planteado la posibilidad de que el tratamiento con estatinas pueda reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer porque se ha propuesto una asociación entre los valores altos de colesterol en sangre y los procesos patológicos relacionados con la enfermedad de Alzhei-

mer¹². Los resultados de estudios experimentales han sugerido que las concentraciones elevadas de colesterol pueden acelerar la acumulación del péptido betaamiloide por un cambio de la localización de la proteína precursora de amiloide¹². Además, también se ha sugerido el potencial efecto terapéutico de las estatinas en la enfermedad de Alzheimer en relación con su efecto antiinflamatorio y sus propiedades antioxidantes porque el mecanismo inflamatorio también puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer¹².

El impacto del aumento de las concentraciones séricas de colesterol en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer es motivo de controversia. Se ha sugerido que el aumento de las concentraciones de colesterol en la edad media de la vida puede ser un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer en la edad avanzada. Sin embargo, el aumento de colesterol plasmático total en edades avanzadas de la vida se ha asociado con una disminución del riesgo de demencia¹². El potencial beneficio terapéutico de las estatinas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer también es un tema muy controvertido. En modelos animales de la enfermedad de Alzheimer, el tratamiento con estatinas se ha asociado con una disminución del depósito de péptido betaamiloide. En algunos estudios de diseño transversal o de casos y controles^{13,14} se ha observado que el tratamiento con estatinas se asociaba con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer, sugestivo de un efecto protector de las estatinas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, pero en otros estudios de cohortes prospectivas no se ha observado ningún tipo de asociación^{15,16}.

En el ensayo clínico de Simons et al¹⁷, aleatorizado y doble ciego, se comparó el tratamiento con simvastatina (80 mg diarios) y con placebo durante 26 semanas en 44 pacientes con enfermedad de Alzheimer (puntuación de 12-26 en el examen Mini-Mental) y una edad media de 68 años. Las variables evaluadas fueron intermedias y de discutible relevancia clínica (concentraciones de los metabolitos de colesterol y concentraciones de péptido betaamiloide en el líquido cefalorraquídeo). El tratamiento con simvastatina no modificó las concentraciones de péptido betaamiloide en el líquido cefalorraquídeo, aunque en un análisis posterior de subgrupos, los autores destacaron que el tratamiento con simvastatina disminuyó las concentraciones cefalorraquídeas de péptido betaamiloide en los pacientes con una enfermedad leve. En el ensayo clínico ADCLT (Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment), que fue aleatorizado y doble ciego, se comparó el tratamiento con 80 mg diarios de atorvastatina y placebo durante un período de un año en 63 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada (puntuación de 12-28 en el examen Mini-Mental) y una edad media de 78 años¹⁸. El tratamiento con atorvastatina se asoció a una puntuación superior a la del grupo tratado con placebo, que fue una diferencia de 3,5 puntos en la subescala cognitiva ADAS (Alzheimer Disease Assessment Scale) a los 6

meses. Estas diferencias, aunque fueron estadísticamente significativas a los 6 meses ($p < 0,003$) y con una tendencia a la significación a los 12 meses ($p = 0,055$), son de dudosa relevancia clínica. No se observaron diferencias en las puntuaciones de las variables secundarias evaluadas con diversas escalas (examen Mini-Mental, impresión clínica global del cambio, inventario del agotamiento neuropsiquiátrico del cuidador, actividades de la vida diaria), a excepción de la puntuación en la escala geriátrica de depresión ($p < 0,04$)¹⁸. Los resultados de un metaanálisis reciente indican que el tratamiento con estatinas no es eficaz en la prevención y el tratamiento de los pacientes con demencia o enfermedad de Alzheimer¹⁹.

TOXICIDAD DE LAS ESTATINAS

Las estatinas suelen ser fármacos bien tolerados, pero también pueden causar algunos efectos indeseados graves que son raros. Los efectos adversos más graves y característicos que se han asociado con las estatinas son la miopatía y la rabdomiólisis, que pueden ser causadas por todas las estatinas, son infrecuentes (< 1 caso por 10.000 pacientes tratados a las dosis estándares), son más frecuentes con las dosis más altas y no están relacionados con el efecto hipolipemiante²⁰. En los pacientes de edad avanzada no se aconseja el ajuste de la dosificación de las estatinas en razón de su edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada, y sobre todo los de edad superior a los 80 años, tienen un mayor riesgo de miopatía²⁰. También es preciso tener en cuenta la comorbilidad de los pacientes de edad avanzada y sobre todo el tratamiento con otros fármacos porque pueden provocar interacciones farmacológicas y aumentan el riesgo de la toxicidad muscular²⁰. La insuficiencia renal grave, el hipotiroidismo o el tratamiento concomitante con fibratos se han asociado con un aumento del riesgo de miopatía. Después de la retirada del tratamiento con estatinas, la miopatía mejora en pocos días y la recuperación es completa en pocas semanas.

El tratamiento con todas las estatinas también puede provocar incrementos de las transaminasas; a menudo ocurren en los 6 primeros meses de tratamiento, suelen ser asintomáticos y revierten al retirar el tratamiento o reducir la dosis de las estatinas²⁰. Estos aumentos de las transaminasas, que a las dosis estándares son infrecuentes ($< 1\%$), aumentan en frecuencia con las dosis altas y están relacionados con los efectos hipolipemiantes de las estatinas. Ocasionalmente se han descrito hepatitis relacionadas con el uso de dosis altas de las estatinas²⁰. Se han descrito interacciones farmacológicas de las estatinas con ciclosporina, fibratos, antifúngicos, macrólidos, antiarrítmicos, nefazodona e inhibidores de las proteasas. Algunas estatinas (simvastatina o fluvastatina) también pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes cumarínicos²⁰.

CONCLUSIÓN

Las estatinas se han evaluado en diversas indicaciones clínicas porque tienen efectos hipolipemiantes y además otros múltiples efectos denominados pleiotrópicos, que pueden contribuir a sus efectos terapéuticos.

En pacientes de edad avanzada las estatinas han demostrado que son eficaces en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y se ha estimado que la magnitud del beneficio terapéutico incluso sería mayor que en la población adulta de menor edad. Sin embargo, cabe resaltar que no hay datos en la población mayor de 80 años. Hay menos pruebas de la eficacia del tratamiento con estatinas como prevención primaria en los pacientes de edad avanzada. Aunque se ha sugerido el potencial efecto terapéutico de las estatinas en la enfermedad de Alzheimer, todavía no se ha demostrado que las estatinas sean eficaces en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con demencia.

Generalmente, no se recomienda el ajuste de la dosis de estatinas en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que los pacientes de edad avanzada tratados con estatinas, y especialmente los mayores de 80 años, son más susceptibles de presentar miopatía, sobre todo cuando se utilizan dosis altas, debido principalmente a la disminución de la función renal, la comorbilidad asociada y las posibles interacciones farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Atheroscler Tromb Vasc Biol.* 2001;21:1712-9.
2. Mangoni AA, Jackson SHD. The implications of a growing evidence base for drug use in elderly patients. Part 1. Statins for primary and secondary cardiovascular prevention. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:494-501.
3. Roberts CGP, Guayar E, Rodríguez A. Efficacy and safety of statins monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol.* 2007;62:879-87.
4. Afilalo J, Duque G, Stell R, Jukema JW, De Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients. *JACC.* 2008;51:37-45.
5. Shepeerd J, Blas GJ, Murhy MB, Bollen E, Buckley B, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *The Lancet.* 2002;360:1623-30.
6. Ali R, Alexander KP. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in older adults: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5:52-63.
7. Rodríguez M, Dávalos A. Estatinas y accidente cerebrovascular. *Med Clin (Barc).* 2008;130:453-4.
8. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCLE) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *NEJM.* 2006;355:549-59.
9. Vergouwen MDI, De Haan R, Vermeulen M, Roos YBWEM. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2008;39:497-502.
10. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med.* 2008;121:24-33.
11. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *NEJM.* 2007;347:2248-61.
12. Reiss AB, Wirkowski E. Role of HMG-CoA reductase inhibitors in neurological disorders. Progress to date. *Drugs.* 2007;67:2111-20.
13. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol.* 2000;57:1439-43.
14. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet.* 2000;356:1627-31.
15. Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen Moore K, Tsuang D, et al. Statin therapy and risk of dementia in elderly. A community-based prospective cohort study. *Neurology.* 2004;63:1624-8.
16. Arvanitaki A, Schenieder JA, Wilson RS, Bienias JL, Kelly JF, Evans DA, et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology.* 2008;70:1795-802.
17. Simons M, Schwärzler F, Lütjohann D, Von Bergmann K, Beyreuther K, Dichgans J, et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Ann Neurol.* 2002;52:346-50.
18. Sparks L, Sabbagh M, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, Browne P, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease. Preliminary results. *Arch Neurol.* 2005;62:753-7.
19. Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. Prevention and treatment of dementia or Alzheimer disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23:194-201.
20. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007;370:1781-90.