



Universidad
de **Sevilla**

TRABAJO FIN DE GRADO

Uso de estatinas en el paciente mayor

Alumna: Belén Castilla Notario

Tutora: María Álvarez de Sotomayor Paz

Facultad de
Farmacia



Departamento de Farmacología



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado

**Uso de estatinas en el
paciente mayor.**

Revisión Bibliográfica

Departamento de Farmacología

Alumna: Belén Castilla Notario

Tutora: María Álvarez de Sotomayor Paz

En Sevilla, a 1 de Junio de 2020

RESUMEN.....	1
Palabras clave.....	1
Glosario de abreviaturas.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1 Qué son las estatinas.....	3
1.2 Envejecimiento y fragilidad.....	4
1.3 Adecuación y desprescripción.....	6
2. OBJETIVOS.....	8
3. METODOLOGÍA.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
4.1 Estudios de uso de estatinas en mayores.....	10
4.2 Estudios de uso de estatinas en mayores frágiles.....	11
4.3 Estudio sobre riesgo de aparición de fragilidad con uso de estatinas.....	14
4.4 Riesgos potenciales asociados al uso de estativas.....	15
4.5 Potencial beneficio del uso de estatinas.....	15
4.6 Estudios sobre el riesgo de aparición de interacciones.....	24
5. CONCLUSIONES.....	28
6. BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

Las estatinas son un grupo de medicamentos hipolipemiantes ampliamente utilizados. Sus efectos adversos son bien conocidos, sin embargo, se desconoce el efecto sobre adultos mayores frágiles, ya que estos tienen unas condiciones especiales distintas de la población general, que es la que suele estar incluida en los estudios.

Se trata de ver la adecuación en el uso de estatinas y si es necesaria o no su desprescripción.

Para ello, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica utilizando diversas fuentes de información.

Tras realizar esta revisión, se observa el uso de un mayor número de medicamentos como predictor en el uso de estatinas. El uso de estos medicamentos no se asocia con fragilidad incidente. Se ha visto la incidencia de efectos adversos como miopatía y deterioro cognitivo en personas mayores frágiles, y otros efectos para los que se necesitan más estudios como el caso de cáncer. Del mismo modo, se requieren más estudios para analizar la reducción de la mortalidad general asociada al uso de estatinas en prevención secundaria, así como para investigar la prevalencia de interacciones entre estatinas y otros medicamentos según el estado de fragilidad. Por otro lado, en pacientes con fragilidad grave o muy grave se ha observado que no hay motivo para continuar con el uso de estatinas en prevención primaria.

Palabras clave

Estatinas, fragilidad, adulto mayor frágil, adecuación, desprescripción.

Glosario de abreviaturas

CT: colesterol total

DM: Diabetes Mellitus

EC: enfermedad coronaria

ECV: enfermedad cardiovascular

eFI: Índice Electrónico de Fragilidad

IHD: Enfermedad Cardíaca Isquémica

IPM: índice pronóstico multidimensional

JUPITER: Justificación para el uso de estatinas en la prevención

OR: odds ratio

ORa: odds ratio ajustado

PROSPER: Estudio prospectivo de pravastatina en ancianos en riesgo

SAGE: Study Evaluation Goals in the Elderly

SCA: síndrome coronario agudo

SCA-NST: síndrome Coronario Agudo sin Elevación de Segmento ST

SVaMA: Programa de Evaluación Multidimensional Estandarizado para Adultos y Personas Ancianas

QALy: costo por año de vida asociado a la calidad

VCOG: estado cognitivo

VIP: necesidades de atención en enfermería

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Qué son las estatinas

Las estatinas son un grupo de medicamentos inhibidores de la hidroximetilglutaril (HMG)-CoA reductasa. Su mecanismo de acción reduce la biosíntesis del colesterol por parte del hígado y la cantidad de colesterol que se incorpora en las VLDL. Esto provoca un aumento compensatorio de receptores LDL hepáticos, lo que aumenta la captación de LDL-C que conlleva a una notable reducción de estos niveles. Además, aumentan concentraciones de HDL-C y reducen los triglicéridos séricos, pero no es un tratamiento suficiente para tratar la hipertrigliceridemia. Son los medicamentos más eficaces reduciendo las concentraciones plasmáticas de colesterol. Su posología, administradas una vez al día, facilita el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (Brenner, 2018).

Las estatinas están indicadas para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Además, también pueden estar indicadas para la prevención cardiovascular, como es el caso de Simvastatina, ya que reduce la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores (Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020). Otra indicación es el tratamiento de la dislipemia mixta cuando la dieta no ha sido suficiente, para lo que se usa Fluvastatina (Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018). Pravastatina puede usarse para reducir la hiperlipidemia postrasplante en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor después del trasplante de órganos sólidos (Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019).

Son el grupo de hipolipemiantes más usado en el mundo occidental. Se utiliza en adultos, niños a partir de 8, 9 ó 10 años dependiendo de la estatina, y en ancianos sin tener que hacer ningún ajuste de dosis. Previo al inicio del tratamiento, se recomienda que el paciente siga una dieta hipolipemiente que deberá mantener durante el tratamiento (Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019).

Los efectos adversos más frecuentes en este grupo de fármacos son problemas gastrointestinales como diarrea, estreñimiento, pirosis o calambres abdominales. Aunque poco frecuente, el efecto adverso más grave es la rabdomiólisis, por tanto, a los pacientes que están en tratamiento se les debe preguntar por la posible aparición de algún signo de debilidad muscular o dolor de carácter poco habitual, especialmente si se acompaña de malestar, fiebre u orina oscura (Brenner, 2018). Debe destacarse que en presencia de diabetes mellitus en personas de edad superior a los 85 años, hay que tener atención cuidadosa al prescribir terapias

hipolipemiantes ya que la exposición a dosis más altas puede aumentar el riesgo de efecto adversos y no la esperanza de vida (Ruscica, et al., 2018).

Aunque los beneficios de las estatinas, particularmente en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares y muerte, son bien conocidos, su uso se complica por efectos adversos potencialmente graves, cuyo riesgo es considerablemente elevado cuando se usan con medicamentos que interactúan. Se han identificado varios medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de estatinas, aumentando potencialmente el riesgo de efectos adversos dependientes de la dosis, como mialgia, miopatía y rabdomiólisis. Además de la inhibición del metabolismo de los fármacos a través del sistema del citocromo P450 (CYP), los fármacos con una toxicidad similar también pueden aumentar este riesgo sinérgicamente. Se estima que aproximadamente el 58% de los casos de rabdomiólisis inducida por estatinas son secundarias a interacciones farmacológicas (Thai et al., 2015).

1.2 Envejecimiento y fragilidad

El envejecimiento es un proceso fisiológico normal que consiste en la suma de todos los cambios que ocurren en un organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte. Muchos autores coinciden en que este comienza a manifestarse a partir del momento de máxima vitalidad del hombre, que es alrededor de los 30 años (Viña, 2006).

La ciencia que estudia el envejecimiento se llama gerontología. Las células humanas pueden reproducirse un número limitado de veces, lo que limita la duración máxima de la vida. Las células mueren de forma constante, y en la vejez, estas células ya no pueden ser reemplazadas, generándose degeneración tisular. Ciertos factores ambientales así como la nutrición, las enfermedades y lesiones pueden influir en el proceso de envejecimiento. Los efectos del envejecimiento varían en función del individuo. La degeneración afecta a todos los sistemas. En el esqueleto se produce un cambio de textura y forma de los huesos, se limita el grado de movilidad, disminuye el tamaño y densidad ósea, lo que incrementa el riesgo de fractura. La masa muscular se reduce a un 90% a los 50 años y a un 50% a los 80 años. El número de fibras musculares disminuye con la edad. La piel se vuelve seca, delgada y menos elástica. Hay cambios en la pigmentación cutánea y adelgazamiento del cabello. Entre los 30 y 75 años se produce una disminución del 50% del número de nefronas renales, que acompañado de la disminución del flujo sanguíneo renal y la disminución del tono muscular vesical, reduce la capacidad excretora. En cuanto al sistema respiratorio, los cartílagos costales se calcifican, disminuye la eficacia respiratoria y la fuerza de los músculos. Las patologías más frecuentes a nivel cardiovascular son

la enfermedad cardíaca degenerativa, aterosclerosis, arteriosclerosis e hipertensión. Los sentidos también ven disminuida su capacidad funcional (Thibodeau, 2010).

El envejecimiento en humanos es uno de los factores que afectan la respuesta a los medicamentos, pues se ve modificada la farmacocinética del fármaco y la farmacodinámica, posiblemente aumentando las concentraciones del fármaco. Esto conlleva un aumento de la incidencia de efectos adversos. La disminución en la tasa de filtración glomerular, el flujo hepático y la capacidad metabólica pueden reducir la eliminación del fármaco; la reducción de los niveles de albúmina puede conducir a mayores concentraciones de fármaco libre; la reducción de la masa corporal magra puede provocar una disminución de la distribución de los tejidos de los fármacos hidrófilos, mientras que un aumento de la grasa corporal puede dar lugar a una mayor distribución de los fármacos lipofílicos. Sin embargo, se ha visto que la cinética de las estatinas puede variar en pequeña medida entre jóvenes y ancianos (Ruscica et al., 2018)

En un metaanálisis de 2010 consistente en 5 ensayos controlados aleatorizados en el que se incluyeron a 39612 participantes, se compararon los regímenes más intensivos de estatinas frente a los menos intensivos, obteniéndose que los primeros redujeron los eventos vasculares mayores. Sin embargo, los adultos mayores frágiles no eran susceptibles de entrar en estos ensayos, por lo que quedan dudas sobre la generalización de los resultados de este metaanálisis sobre esta población vulnerable y el potencial beneficio frente al riesgo (Gill, 2019).

La edad en sí misma no es un indicador confiable del rendimiento fisiológico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. El concepto de fragilidad ayuda a identificar a los pacientes de edad avanzada más susceptibles a los resultados adversos. La fragilidad es un poderoso indicador de discapacidad, pérdida de independencia, hospitalización y muerte (Clark, 2017)

La fragilidad se define como un síndrome clínico en el que están presentes al menos 3 de los siguientes criterios: pérdida de peso involuntaria, agotamiento, debilidad, velocidad de la marcha lenta y una baja actividad física. Es más prevalente durante la vejez (Fried et al., 2001).

Las estimaciones de la prevalencia de la fragilidad entre los adultos mayores con enfermedad cardiovascular varían del 10% al 60%, debido a una considerable variabilidad en las herramientas utilizadas para la evaluación de la fragilidad (Afilalo et al., 2014). Factores como la edad avanzada, el sexo femenino, el bajo índice de masa corporal y la enfermedad multisistémica se asocian a la fragilidad y se han descrito como factores de riesgo para los síndromes musculares asociados a estatinas. Es necesario una atención específica para la fragilidad. Multimorbilidad, polifarmacia y aumento de los efectos adversos de los medicamentos requieren atención especial en los ancianos frágiles (Mallery et al., 2017).

Para evaluar la fragilidad se utilizan distintas escalas como FRAIL, en la que se incluyen 5 ítems, como son la fatiga, resistencia, deambulaci3n, enfermedades y p3rdida de peso. El puntaje varía de 0 a 5 puntos, valiendo cada uno de los ítems 1 punto. La fragilidad se define como 3-5 puntos, prefragilidad 1-2 puntos y robustez 0 puntos. Tambi3n se utiliza el índice de Barthel en el que se evalúa la capacidad del paciente para realizar 10 actividades de la vida diaria. El puntaje máximo es de 100, e indica que el paciente es independiente en todas las actividades. Cuanto más cercano a 0, mayor será la dependencia (Vicent et al., 2019). Otro modo de medir la fragilidad es mediante el índice electrónico de fragilidad (eFI), que se desarrolló mediante un estudio de cohorte retrospectivo en Reino Unido. Este clasifica en 3 categorías seg3n la fragilidad sea leve, moderada o severa e identifica a las personas mayores con mayor riesgo de mortalidad, hospitalizaci3n y admisi3n a hogares de ancianos a los 1, 3 y 5 años. Conocer estos datos, ayudan a una mejora en la planificaci3n de la utilizaci3n de los servicios de salud y facilitan el desarrollo de una atenci3n más adecuada, proactiva y orientada a objetivos para personas mayores con fragilidad (Clegg et al., 2016).

1.3 Adecuaci3n y desprescripci3n

“La prescripci3n adecuada se relaciona íntimamente con el concepto uso racional de los medicamentos, que consiste en la obtenci3n del mayor beneficio terapéutico posible con la máxima eficiencia evitando la aparici3n de riesgos que el tratamiento farmacol3gico pueda provocar” (Jara Zoraya et al., 2010). “El uso racional de los medicamentos implica que los pacientes reciban la medicaci3n adecuada a sus necesidades clínicas en dosis que satisfagan sus necesidades individuales, durante un período de tiempo apropiado y al costo más bajo para ellos y para la comunidad” (OMS, 1987).

“La adecuaci3n terapéutica es el proceso de elecci3n de la terapia del paciente en el que, por medio de las actividades de prescripci3n, dispensaci3n, indicaci3n, administraci3n y seguimiento, se consiguen unos resultados apropiados a las condiciones y las circunstancias del paciente y del conjunto de la comunidad” (Jara Zoraya et al., 2010). Una herramienta para la detecci3n de prescripciones potencialmente inapropiadas en personas mayores son los criterios STOPP / START. Estos criterios, organizados por sistemas fisiol3gicos, pueden ser aplicados rápidamente y recogen los errores más comunes de tratamiento y omisi3n en la prescripci3n y son fáciles de relacionar con los diagn3sticos activos y la lista de fármacos que aparecen en las historias clínicas informáticas de los pacientes. Tienen un importante valor clínico práctico y deben ser revisados para que se mantengan actualizados en relaci3n a la farmacoterapia. Fue

en el año 2009 cuando aparece la versión traducida al español de los STOPP/START 2008. (Bernal Algaba, 2016).

Para considerar un tratamiento farmacológico adecuado en esta población, debe existir una evidencia clara que apoye su uso en esa indicación, además de ser bien tolerada y presentar un perfil de coste-efectividad favorable. Puede ser una prescripción inapropiada si se usan fármacos con una mayor frecuencia o mayor duración de la indicada, el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamento-medicamento o medicamento-enfermedad, y fármacos duplicados o de la misma clase. Además, en los pacientes de edad avanzada se deben considerar criterios como el pronóstico, la esperanza de vida y el estado funcional para promover la utilización de tratamientos con mejor relación beneficio riesgo (Rodríguez, 2018).

A pesar de no existir unanimidad en la definición de desprescripción, se puede decir que consiste en la retirada de medicación, disminución de dosis o sustitución de medicamentos, como respuesta a la necesidad de reducir la creciente polimedicación asociada principalmente a pacientes de edad avanzada. Es un proceso que debe realizarse bajo planificación, existiendo acuerdo entre paciente y médico y con un equipo multidisciplinar que trabaje junto al paciente (Rodríguez, 2018).

Las razones más comunes para desprescribir en el paciente anciano frágil son la no indicación del tratamiento para la patología existente, la falta de beneficio o la presencia de efectos adversos (Mantelli et al., 2018).

Las terapias hipolipemiantes son una parte esencial del tratamiento de pacientes después de un síndrome coronario agudo (SCA). Las pautas actuales recomiendan el uso de estatinas en dosis altas independientemente del nivel basal de colesterol LDL, para alcanzar una meta de colesterol LDL <1.8 mmol / L (70 mg / dL), o al menos una reducción del 50% del valor basal si el nivel es >1.8 mmol / L (>70 mg / dL). Solo el 15% de los octogenarios dados de alta después de un infarto agudo de miocardio reciben estatinas, por lo que parece haber una brecha entre las recomendaciones y la práctica clínica diaria. Además, muchos pacientes de edad avanzada están polimedificados y las interacciones farmacológicas son frecuentes. Varios estudios de prevención primaria no lograron mostrar un beneficio de las estatinas en los ancianos. Además, se ha sugerido un aumento no significativo de una mayor mortalidad en pacientes >75 años, y existe poca y conflictiva información sobre la utilidad de estos tratamientos en el grupo de pacientes de edad avanzada con fragilidad significativa (Vicent et al., 2019).

2. OBJETIVOS

Basándonos en los antecedentes expuestos en la introducción, los objetivos que nos proponemos con este trabajo de revisión bibliográfica son:

- Identificar las evidencias publicadas sobre el uso de estatinas en prevención primaria y secundaria en pacientes mayores que avalen o por el contrario no recomienden su empleo en pacientes mayores.
- Realizar una lectura crítica de los datos publicados.
- Identificar las características de los pacientes en los que se ponen de manifiesto con mayor frecuencia los riesgos del consumo crónico de estatinas.
- Identificar qué fármacos del grupo han mostrado resultados en uno u otro sentido.

3. METODOLOGÍA

Para la redacción de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una recopilación de información obtenida a través de distintas fuentes de información.

Se ha usado la base de datos del Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento, consultando las fichas técnicas de las estatinas comercializadas hasta el momento.

En el catálogo FAMA+ de la Universidad de Sevilla, se buscó el término [farmacología humana] y se consultaron aquellos libros en los que se trataba en un capítulo los medicamentos hipolipemiantes; del mismo modo, se buscó el término [fisiología humana], y se consultaron aquellos libros en los que había un capítulo dedicado al envejecimiento.

Se usó la opción de búsqueda avanzada de la base de datos PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), seleccionando los términos de búsqueda (hmg coa statins[MeSH Terms]) AND adult, frail older[MeSH Terms] y obteniendo 22 resultados.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Estudios de uso de estatinas en mayores

Yeste-Gómez et al., (2013) realizaron un estudio observacional prospectivo con el objetivo de conocer el porcentaje de prescripciones potencialmente inapropiadas según los criterios STOPP/START en tratamientos ambulatorios de los pacientes mayores de 65 años que ingresaran en una unidad de medicina interna. Se pudo observar que uno de los criterios START más frecuentes fue la omisión de estatinas, al igual que antiagregantes plaquetarios en la prevención primaria del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus, y al menos un factor de riesgo cardiovascular (11,5 y 7,6% de los pacientes respectivamente). Analizando estos datos sobre el número total de pacientes diabéticos con al menos un factor de riesgo cardiovascular, y sin contraindicaciones para recibir estatinas y/o tratamiento antiagregante (40 pacientes), se vio que el 7,5% de los mismos no tenía ninguna de las 2 medidas preventivas, el 17,5% solo estatinas, el 30% solo tratamiento antiagregante y el 45% ambos tratamientos (Yeste-Gómez et al., 2014). Existe suficiente evidencia para recomendar la utilización de estatinas en pacientes diabéticos. En una revisión sistemática se concluye que el tratamiento con estatinas en la prevención primaria del riesgo cardiovascular y cerebrovascular en pacientes diabéticos reduce de forma significativa el riesgo relativo de aparición de primeros episodios cardiovasculares o cerebrovasculares, ictus e infarto de miocardio (de Vries et al., 2012). Aunque los criterios STOPP/START constituyen una herramienta de cribado útil, rápida y fácil de aplicar, a la hora de realizar una recomendación se debe analizar las causas de la prescripción inadecuada, ya que en muchos casos puede haber un factor que lo justifique. También hay que tener en cuenta que muchos de estos pacientes son tratados por numerosos especialistas para sus diferentes enfermedades, lo que aumenta la probabilidad de que se produzcan errores por exceso (por falta de información sobre el tratamiento de base del paciente) o por defecto (que no esté establecido cuál es el especialista que debe encargarse de pautar determinados medicamentos, por ejemplo los fármacos para la prevención del riesgo cardiovascular) (Yeste-Gómez et al., 2014).

Hacia finales de 2013 y principios de 2014, se publicaron nuevas pautas para el manejo del colesterol por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Estadounidense del Corazón, en las que no se promueven objetivos específicos de LDL. Estas pautas se desarrollaron utilizando datos de numerosos ensayos controlados aleatorios y bajo la premisa de que niveles más altos de LDL aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), mientras que la disminución de los niveles de LDL disminuyen el riesgo. Las nuevas pautas aumentarían las personas para quienes se recomiendan estatinas en 12.8 millones. En personas de entre 60 y 75

años, el porcentaje de hombres aumentaría del 30.4% al 87.4%, y en las mujeres del 21.2% al 53.6%. Esto es particularmente problemático, ya que las nuevas pautas podrían dar como resultado que 1 de cada 3 adultos que no tienen ECV establecida reciban tratamiento con estatinas. Por otro lado, la mayoría de los ensayos controlados aleatorios no incluyen a los mayores de 75 años y, por lo tanto, faltan datos de investigación en esta población, en particular con respecto al papel de las estatinas en la prevención primaria de la ECV. En términos de prevención secundaria en aquellos con ECV establecida, los pocos datos disponibles no respaldan el inicio del tratamiento con estatinas de alta intensidad, sino que solo apoyan el tratamiento de intensidad moderada en este grupo de edad, porque los riesgos del tratamiento con estatinas en dosis altas superan beneficios. Estas pautas dejan más espacio para que el clínico aplique el "juicio clínico" teniendo en cuenta el estado funcional, la esperanza de vida y las preferencias de un paciente en lugar de proporcionar una lista de "deberes únicos" (Sanford y Morley, 2014).

4.2 Estudios de uso de estatinas en mayores frágiles

En el estudio realizado por Campitelli et al., (2017) se examinó la variabilidad en el uso de estatinas entre los residentes de hogares de ancianos en Ontario (Canadá), con el objetivo de evaluar el uso de estatinas según la fragilidad de los residentes. Entre 76.226 residentes de hogares de ancianos asignados a 1.919 médicos, 25.648 (33.6%) eran usuarios de estatinas. Las más comunes fueron atorvastatina (58.9%), rosuvastatina (27.7%), simvastatina (9.0%) y pravastatina (3.5%). Hubo 4.442 (39.5%) usuarios de estatinas prevalentes entre los 11.241 residentes clasificados como no frágiles, 7.875 (38.1%) usuarios entre los 20.695 residentes clasificados como pre-frágiles, y 13.331 (30.1%) usuarios entre los 44.290 residentes clasificados como frágiles (Figura 1). Las estimaciones de supervivencia de Kaplan Meier a un año para los residentes no frágiles, pre-frágiles y frágiles fueron 89.2%, 79.8% y 61.8%, respectivamente. Cuando se usó un umbral más alto (puntaje de fragilidad de 0.4 o superior) para definir a los residentes frágiles (N = 14.809), hubo 4.196 (28.3%) usuarios de estatinas prevalentes con una supervivencia a un año del 52.2%. En un modelo de regresión logística de efectos mixtos ajustados, los residentes frágiles (odds ratio ajustado (ORa)= 0,62, intervalo de confianza del 95% 0,58-0,65) tenían significativamente menos probabilidades de ser usuarios de estatinas en comparación con los residentes no frágiles. Los residentes masculinos (ORa = 1.27, IC 95% 1.23–1.32) y aquellos con hospitalización previa por infarto de miocardio (ORa = 1.82, IC 95% 1.72–1.93) y accidente cerebrovascular (ORa = 2.36, IC 95% 2.26–2.48) fueron significativamente más propensos a usar estatinas. El número de medicamentos únicos sin estatinas que un residente recibía en la fecha del estudio también fue un predictor del uso prevalente de estatinas (ORa =

1.68, IC 95% 1.58-1.78 para aquellos que recibieron 11+ en comparación con 0-5 medicamentos). Después del ajuste de las características de los residentes, el coeficiente de correlación intraclase indicó que la variabilidad entre médicos representaba el 9.1% de la variación residual sin explicación en el uso de estatinas ($P < .001$). Entre los 894 médicos asignados a 20 o más residentes, había más prescriptores bajos de estatinas (17,4%) que prescriptores altos (12,0%). Los médicos que eran prescriptores altos tenían tasas históricas más altas de prescripción de estatinas (Campitelli et al., 2017).

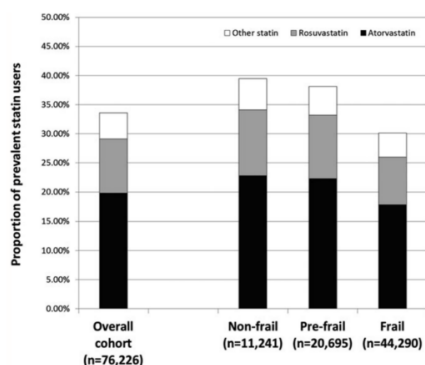


Figura 1. Proporción de la prevalencia en el uso de estatinas en residencias de ancianos en Ontario entre el 1 de abril de 2013 y el 31 de marzo de 2014 (Campitelli et al., 2017).

En este estudio basado en la población de residentes de hogares de ancianos, aproximadamente un tercio recibió estatinas recetadas, incluido el 30% de los residentes frágiles. Los ingresos hospitalarios previos por infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, fueron fuertes predictores del uso frecuente de estatinas. Se encontró una prevalencia más alta de uso de estatinas que en un estudio previo de residentes europeos de hogares de ancianos, que estaba restringido a aquellos con cardiopatía isquémica (34% vs 19%) (Foebel et al., 2014). De hecho, el uso de estatinas en la cohorte de este estudio fue de más del 45% entre los residentes con hospitalización previa por infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. Esto puede deberse a que las pautas de tratamiento con estatinas en Canadá y los Estados Unidos son más inclusivas que las pautas europeas. Al igual que el estudio basado en la población europea, se observa que un uso de más número de medicamentos en un mismo paciente es un predictor relativamente fuerte del uso frecuente de estatinas (Campitelli et al., 2017).

En el estudio de cohorte realizado por Gulliford et al., (2017), se tomó una muestra compuesta por 212.566 participantes, incluidos 69.001 hombres y 143.565 mujeres de 80 años o más. En 2001-2005, el 12% de los hombres y el 9% de las mujeres recibieron estatinas, aumentando al 55% de los hombres y el 46% de las mujeres en 2011-2015. La prescripción de estatinas

generalmente disminuyó en frecuencia con el aumento del grupo de edad, pero para 2011-2015, el 12% de los centenarios recibieron estatinas. La prescripción de estatinas fue considerablemente mayor en los participantes con indicaciones de prevención secundaria, en quienes el 80% recibieron estatinas en 2011-2015 en comparación con el 30% con los participantes de prevención primaria recibieron estatinas ($P < 0.001$). La prescripción de estatinas también aumentó con el nivel de fragilidad del 26% de los pacientes "aptos" al 69% de los pacientes "severamente frágiles" en 2011-2015 ($P < 0.001$). Entre los que nunca usaron estatinas, la tasa de inicio de estatinas fue del 2,4% por año (intervalo de confianza del 95%: 2,2% a 2,60%). La tasa de inicio de estatinas disminuyó con la edad ($P < 0.001$) siendo 3.3% por año (2.9% a 3.7%) en 80 a 84 años, pero 1.6% (1.3% a 2.0%) a 90-94 años y 0.5% (-0.5% a 1.4%) entre centenarios. El inicio de estatinas fue solo ligeramente mayor en hombres que en mujeres ($P < 0.001$) y no fue significativamente mayor para la prevención secundaria (3.0% por año) que las indicaciones de prevención primaria (2.3%) ($P = 0.177$). El inicio de las estatinas fue más bajo entre los participantes "en forma", pero las tasas fueron generalmente similares entre aquellos con fragilidad "leve", "moderada" o "severa", aunque las diferencias generales por categoría de fragilidad no fueron significativas ($P = 0.123$). La tasa de disminución de la estatina entre los usuarios de estatinas fue del 5,6% por año en general (intervalo de confianza del 95%: 5,4% a 5,9%). La tasa de prescripción de estatinas aumentó sustancialmente con la edad ($P < 0.001$) siendo 4.2% por año (3.9% a 4.5%) en 80 a 84 años, 8.1% (7.3% a 8.8%) en 90 a 94 años y 17.8% (6.7% a 28.9%) entre centenarios. La disminución de la estatina fue mayor ($P < 0.001$) entre las mujeres (6.4%, 6.0% a 6.7%) que los hombres (4.5%, 4.2% a 4.9%) y aumentó con el nivel de fragilidad ($P < 0.001$), siendo 5.0% (4.4% a 5.7%) por año entre los participantes "aptos" pero 7.1% (6.4% a 7.8%) entre los participantes con fragilidad "severa". La disminución también fue ligeramente mayor ($P < 0.001$) entre los participantes con indicaciones de prevención primaria (6.5%) que prevención secundaria (5.2%) (Gulliford et al. 2017).

Estos datos revelan un aumento sustancial en el uso de estatinas entre 2001 y 2015. La prescripción de estatinas ha aumentado en la población general después de la publicación de varios estudios que demostraron una reducción de la mortalidad y nuevos eventos de ECV por el tratamiento con estatinas en personas con alto riesgo. Gran parte del aumento en el uso de estatinas en los mayores de 80 años puede deberse a un "efecto de cohorte", y las personas que comenzaron con estatinas en sus 60 y 70 años que ahora alcanzan edades más avanzadas todavía toman estatina. El inicio del tratamiento con estatinas en personas mayores de 80 años no es un evento frecuente. Las personas clasificadas como "frágiles" de acuerdo con un modelo de acumulación de déficit que incluye enfermedades cardiovasculares, se vio que también

tienen prescritas con frecuencia estatinas. Los resultados muestran que la disminución del uso de estatinas entre los usuarios frecuentes de estatinas ocurre al doble de la tasa de inicio de estatinas a los 80 a 84 años. Entre los 90 a 94 años, la disminución de las estatinas se observa a más de cuatro veces la tasa de inicio de estatinas (Gulliford et al. 2017).

4.3 Estudio sobre riesgo de aparición de fragilidad con uso de estatinas

Se realizó un estudio prospectivo de los datos del Estudio de Observación de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI-OS) en 40 centros clínicos de Estados Unidos. Los criterios de inclusión fueron edad entre 65 y 79 años, posmenopausia y baja probabilidad de reubicarse o morir dentro de los 3 años siguientes. Además, no debían presentar fragilidad y se excluyeron a las mujeres sin seguro de salud, pues se suponía que tenían un acceso relativamente limitado a recetas de estatinas. El resultado de fragilidad no se pudo estudiar en 956 mujeres que murieron antes de su visita de seguimiento de 3 años y 4046 mujeres que no proporcionaron información sobre los componentes de la fragilidad, dejando una muestra de 25.378 mujeres. Al examinar la potencia de las estatinas, 404 mujeres (1,6%) usaban potencia baja, 1088 mujeres (4,3%) potencia media y 620 (2,4%) potencia alta. Entre las 25.378 mujeres que no tenían fragilidad al inicio del estudio, 3.453 habían desarrollado fragilidad (13,6%) durante el seguimiento de 3 años. El uso de estatinas no se asoció con la fragilidad incidente (OR = 1.00; IC del 95%, 0.85-1.16). En general, la duración y la potencia del uso de estatinas tampoco se asociaron significativamente con la fragilidad incidente. Aunque la tendencia no fue estadísticamente significativa, los usuarios de estatinas con la mayor duración de uso tuvieron el menor riesgo de fragilidad (OR 0,88; IC del 95%, 0,68 a 1,14, P para la tendencia=0.10). Del mismo modo, el OR se redujo en la categoría de baja potencia (0,81), mientras que no hubo indicios de un riesgo reducido con el uso de potencia media o alta (las diferencias no son significativas). Cuando los análisis se restringieron a los usuarios de una estatina de baja potencia (simvastatina, lovastatina, pravastatina y fluvastatina), hubo una asociación más fuerte entre la duración del uso de estatinas y el riesgo reducido de fragilidad. Los valores de OR se redujeron para las mujeres que habían usado medicación con estatinas durante al menos 1 año, y el OR para las mujeres con 3 años de uso fue de 0,55 (IC del 95%, 0,28 a 1,09; p para la tendencia = 0,02). Se observó un patrón similar de resultados cuando se estudió la fragilidad incidente en ausencia de eventos cardiovasculares intervinientes. Los valores de OR estratificados por duración y potencia de uso de estatinas fueron similares a los descritos anteriormente. También se observó una tendencia hacia un menor riesgo de fragilidad entre los usuarios a largo plazo de medicamentos con estatinas de baja potencia (OR = 0,62; IC del 95%, 0,31 a 1,24, p para la tendencia = 0,03) (LaCroix et al., 2008).

Por lo tanto, no se pudo mostrar asociación entre el uso actual de estatinas y el desarrollo de fragilidad durante los 3 años de seguimiento. Las tendencias hacia el beneficio en usuarios a largo plazo de medicamentos con estatinas y aquellos que toman formulaciones de baja potencia, aunque no son estadísticamente significativas, dejaron abierta la posibilidad de que el uso a largo plazo de estatinas o formulaciones de baja potencia puedan reducir el riesgo de fragilidad (LaCroix et al., 2008).

4.4 Riesgos potenciales asociados al uso de estatinas

Los riesgos potenciales asociadas al uso de estatinas que más influyen en el equilibrio riesgo/beneficio son la miopatía, la diabetes, el cáncer y el deterioro cognitivo. Todas las estatinas causan miopatía, con una gravedad que va desde aumentos asintomáticos en la creatinina quinasa hasta dolores musculares y debilidad, o rabdomiólisis mortal. La incidencia estimada de miopatía por estatinas en los ensayos oscila entre 1,4 al 5%, con las tasas más bajas reportadas para atorvastatina en dosis bajas o altas. La edad avanzada, el sexo femenino, el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4 y el hipotiroidismo son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de miopatía con estatinas. En cuanto a la diabetes, el uso de estatinas se asoció con un aumento del 9% en el riesgo de diabetes incidente, con poca heterogeneidad entre los ensayos. El riesgo de desarrollar diabetes es mayor en participantes mayores, además de aquellos con factores de riesgo de síndrome metabólico. En cuanto al cáncer, el ensayo PROSPER informó un mayor riesgo de cáncer y mortalidad por cáncer con el tratamiento con estatinas entre hombres y mujeres mayores de 70 años. Este efecto no se observó en otros ensayos con estatinas y fue incongruente con experimentos anteriores in vivo e in vitro, que sugirieron que las estatinas pueden inhibir el crecimiento de células tumorales. Para el deterioro cognitivo, los informes de eventos adversos posteriores a la comercialización generalmente describían una pérdida de memoria mal definida que era reversible con la interrupción en el uso de estatinas. El tiempo hasta el inicio de la discapacidad fue muy variable, desde 1 día hasta años después de la exposición a las estatinas. No se observó asociación entre el deterioro cognitivo y una estatina específica, un grupo de edad específico, una dosis particular o el uso concomitante con otros medicamentos (Zoungas et al., 2014).

4.5 Potencial beneficio del uso de estatinas

Spannella et al., (2018), en su estudio observacional prospectivo midieron el impacto de la terapia farmacológica cardiovascular en ancianos hospitalizados. Dado que las enfermedades cardiovasculares se relacionan principalmente con la hipertensión y la dislipemia, y estas aumentan con el envejecimiento, se centraron en tratamiento antihipertensivo como IECA y

ARA-II e hipolipemiantes como estatinas. Los pacientes que ya estaban tomando estatinas tenía un riesgo 79% menor de morir durante la hospitalización en comparación con los pacientes que no estaban en tratamiento con estatinas al ingreso. Se pudo observar un impacto positivo de la terapia con estatinas a pesar de que los niveles de colesterol total no afectaron a la mortalidad hospitalaria. Múltiples pruebas han demostrado también efectos pleiotrópicos relacionados con las estatinas, además de la reducción del nivel de colesterol. Las estatinas pueden prevenir la hipoperfusión e isquemia renales, regulando a la baja los receptores de angiotensina y disminuyendo la síntesis de endotelina. También se ha demostrado que las estatinas desempeñan papeles importantes en la angiogénesis, el remodelado ventricular y la activación del sistema nervioso simpático, todos los cuales tienen una importancia con implicaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca. En una gran cohorte de pacientes de edad avanzada (edad media 79 años) hospitalizados por insuficiencia cardíaca, se encontró que el tratamiento con estatinas se asocia con una menor mortalidad a corto y largo plazo, independientemente de los niveles de colesterol total. Además, las estatinas afectan significativamente el equilibrio de la coagulación y la producción de óxido nítrico, por lo tanto ejercen funciones antioxidantes y antiinflamatorias. Estudios previos han demostrado que las estatinas tienen efectos inmunomoduladores significativos al reducir los niveles sistémicos de citocinas. Estas citocinas juegan un papel importante en los mecanismos de defensa del huésped para pacientes con enfermedades infecciosas e inflamatorias, como la obstructiva crónica exacerbación de la enfermedad pulmonar, neumonía o infecciones del tracto urinario, que representaron las causas prevalentes de hospitalización en esta población de estudio. Estos múltiples efectos beneficiosos de las estatinas pueden haber contribuido a un mejor resultado en esta población muy anciana, en la que a menudo se ven comprometidos múltiples órganos (Spannella et al., 2018).

La evaluación más completa hasta la fecha de terapia con estatinas en pacientes de edad avanzada con enfermedad coronaria documentada fue el metaanálisis llevado a cabo por Afilalo et al. en 2008. Este trabajo muestra que los pacientes de alto riesgo, de 65 a 82 años inscritos en ensayos clínicos, obtienen beneficios sustanciales de la terapia con estatinas (Afilalo et al., 2008). Este estudio incluyó a casi 20.000 pacientes de edad avanzada en nueve ensayos de prevención secundaria, incluido el subgrupo de prevención secundaria del Estudio prospectivo de pravastatina en ancianos en riesgo (PROSPER) (Shepherd et al., 2002). Se calculó que la terapia con estatinas redujo las tasas de mortalidad por todas las causas en un 22% y la muerte coronaria en un 30%, con reducciones aún mayores en las tasas de infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular y revascularización. Además, la reducción del riesgo absoluto

fue mayor y el número necesario para tratar fue menor en los mayores de 80 años (Afilalo et al., 2008).

Mallery et al., sostienen que muchos de estos ensayos de prevención secundaria con estatinas, evaluaron los resultados compuestos de datos de muchos años de seguimiento y, por lo tanto, no son generalizables para los ancianos frágiles (Mallery, 2017). El metaanálisis Afilalo et al., no proporciona datos a nivel del paciente y, por lo tanto, se desconoce el beneficio para diferentes subgrupos clínicos y demográficos. Es solo especulativo inferir que aquellos con fragilidad tienen pocas probabilidades de beneficiarse. De hecho, los mejores resultados observados con el aumento de la edad argumentarían en contra de esta noción (Clark, 2017).

Los resultados del estudio PROSPER (Shepherd et al., 2002) y JUPITER (Justificación para el uso de estatinas en la prevención) (Glynn et al., 2010) en cuanto a enfermedad coronaria muestran que la terapia con 13 estatinas no redujo el resultado combinado de muerte por enfermedad coronaria e infarto de miocardio no mortal. En aquellos pacientes con fragilidad grave o muy grave, no hay razón para recetar o continuar con el uso de estatinas para prevención primaria, ya que es poco probable que ofrezca beneficios, así como para prevención secundaria, salvo que exista alguna circunstancia que justifique su uso. Para insuficiencia cardíaca tampoco se vieron pruebas suficientes de que fueran eficaces en esta indicación. A pesar de que existe evidencia en la disminución de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular, no está claro si mejora la calidad de vida de personas mayores frágiles (Mallery et al., 2017).

Algunas estatinas, como pravastatina (Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019) y simvastatina (Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020) requieren una reducción de la dosis con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min / $1,73$ m²), lo que sería una consideración común en los adultos mayores gravemente frágiles. La miopatía, que incluye mialgias y debilidad muscular, generalmente se desarrolla dentro de los primeros 6 meses desde el inicio del tratamiento con estatinas, pero puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con estas. Cuando se producen efectos adversos relacionados con los músculos, pueden afectar a los ancianos de manera más significativa, particularmente su capacidad para realizar actividades de la vida diaria, levantarse de una silla, o moverse de forma independiente. Otra preocupación es que los adultos mayores con demencia pueden no ser capaces de informar con precisión los síntomas relacionados con los músculos. Es difícil determinar la verdadera prevalencia de la miopatía, especialmente en la edad avanzada y la fragilidad. Los ensayos controlados aleatorios informan tasas de incidencia de 1.5% a 5%, lo que es comparable al placebo. Sin embargo, las definiciones inconsistentes de

miopatía y exclusión de sujetos con intolerancia a las estatinas o efectos adversos previos durante los períodos de rodaje limitan la capacidad de interpretación (Mallery et al., 2017).

Por tanto, según Mallery et al., no está claro si mejora la calidad de vida o la función de aquellos que son frágiles. Para responder a esta pregunta, es necesaria más información sobre si los resultados informados (como accidente cerebrovascular e infarto de miocardio) están asociados con la discapacidad, lo que no se proporciona en muchos de los estudios que revisaron.

Dado que los estudios epidemiológicos sugerían que un colesterol total más bajo (CT) podía estar asociado con una mayor mortalidad, Charlton et al., (2017) realizaron un estudio cuyo objetivo era evaluar si una disminución del CT antes de la muerte podría explicar la asociación de CT con la mortalidad a partir de los 80 años. Hubo 63.630 mujeres y 36.128 hombres, con una edad promedio de 86 años, con 29.200 muertes. Hubo 41.164 tratados con estatinas en la entrada de la cohorte. Durante el período de seguimiento de 5 años, hubo una asociación gradual de una categoría de CT más baja con una mayor mortalidad. Los participantes con valores de CT <3.0 o 3.0–3.4 mmol/L tuvieron mayor mortalidad que los participantes con valores de CT de 4.5–5.4 o ≥ 5.5 mmol / L. Este patrón de asociación fue generalmente similar en los participantes tratados con estatinas o no tratados (Figura 2). Una disminución secular en los valores de CT se aceleró en los últimos 2 años de vida. En el último trimestre del seguimiento, las probabilidades ajustadas de CT <3.0 mmol / L para aquellos que murieron, en comparación con los participantes sobrevivientes, fueron 3.33 (2.84–3.91, $p < .001$) para los no tratados y 1.88 (1.68–2.11, $p < .001$) para los participantes tratados con estatinas (Charlton et al., 2017).

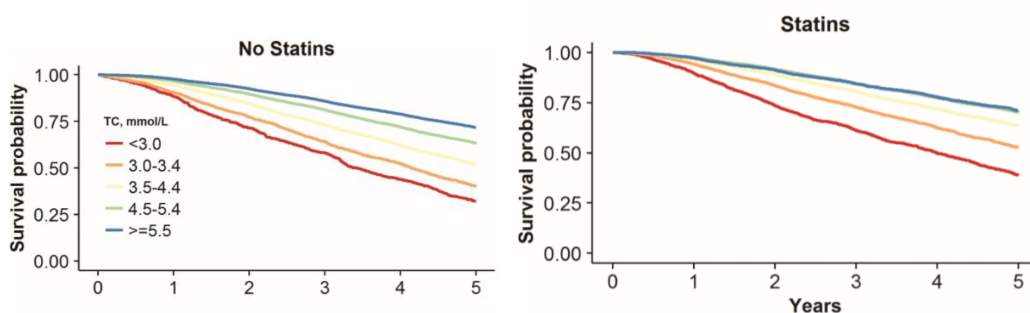


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de colesterol total en pacientes tratados y no tratados con estatinas (Charlton et al., 2017).

Los participantes tratados con estatinas presentan valores más bajos de colesterol total que aquellos no tratados. En el caso de los participantes que no murieron durante el seguimiento, que se muestran en azul, los valores de colesterol total siguen una tendencia lineal decreciente, en contraste con los que murieron, que se muestran en rojo, y que siguen una curva

descendente con una disminución acelerada durante los últimos 24 meses de vida (Figura 3) (Charlton et al., 2017).

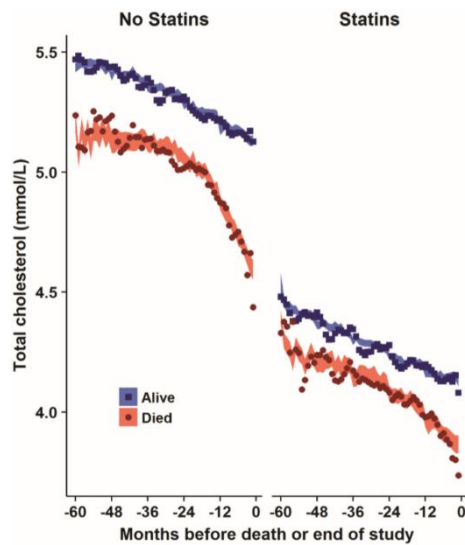


Figura 3. Trayectoria de colesterol total durante los últimos 60 meses de vida (rojo) o durante los últimos 60 meses antes de finalizar el estudio (azul). Las áreas sombreadas representan el intervalo de confianza al 95% para las predicciones de múltiples modelos polinómicos fraccionados ajustados por categorías de edad, género y fragilidad (Charlton et al., 2017).

Estos datos no aleatorizados confirman una asociación de valores de CT más bajos con una mayor mortalidad en personas mayores de 80 años. Hubo una fuerte asociación univariada de valores de TC <3.0 mmol / L o 3.0-3.4 mmol / L con aumento de la mortalidad. Esta asociación se debió en parte a la confusión con la fragilidad, la comorbilidad, la presión arterial y el tabaquismo, pero incluso en los análisis ajustados hubo evidencia de que la mortalidad podría ser 40% -50% mayor en aquellos con CT <3.0 mmol / L en comparación con 4.5-5.4 mmol / L como referencia. Hay evidencia de que el supuesto de riesgos proporcionales no se cumplía en ciertos análisis, lo que podría sugerir que la importancia de los valores bajos de CT puede variar con el tiempo antes de la muerte. El análisis longitudinal de los valores de CT en relación con la fecha de la muerte sugirió que hay una disminución terminal en los valores de CT en los últimos 12-24 meses de vida. Esta observación plantea la posibilidad de que la asociación entre bajo CT y mortalidad pueda explicarse en parte por la causalidad inversa porque los pacientes con valores más bajos de CT pueden estar más cerca, en promedio, del final de la vida. Esto podría explicar la falta de consistencia entre los estudios observacionales y los ensayos controlados aleatorios en la asociación de CT con mortalidad (Charlton et al., 2017)

Por tanto, según los hallazgos de Charlton et al., con una gran cohorte poblacional de adultos de 80 a 105 años, se confirma una asociación de valores bajos de CT con mortalidad por todas las causas. El análisis longitudinal de los registros de CT revela que los valores de CT muestran una tendencia secular decreciente, pero hay evidencia de una disminución acelerada en los valores de CT en los últimos 12-24 meses de vida, lo que no se observa en los participantes que no mueren. La observación de una disminución terminal en los valores de CT sugiere que la causalidad inversa puede explicar en parte la asociación de mortalidad con bajo CT en estudios no aleatorios. Estos cambios pueden ser de importancia pronóstica y pueden indicar la necesidad y el potencial para una intervención futura. En contextos clínicos, estas observaciones ayudan a explicar por qué las estimaciones aleatorias de los ensayos pueden diferir de las derivadas de los estudios observacionales, lo que brinda a los médicos la seguridad de que las asociaciones no aleatorias de CT más bajo con mayor mortalidad podrían no considerarse como causales, sino que se explican por la causalidad inversa (Charlton et al., 2017).

El infarto de miocardio asintomático o "silencioso" se asocia con angina, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio sintomático posterior. El estudio Study Evaluation Goals in the Elderly (SAGE) evaluó el efecto del tratamiento con estatinas sobre la carga de isquemia en pacientes de 65 a 85 años con enfermedad coronaria estable (Deedwania, 2001). Los resultados mostraron que tanto la dosificación moderada como la intensiva de estatinas redujeron significativamente la isquemia miocárdica a los 3 y 12 meses, según se detectó mediante la monitorización electrocardiográfica continua. Se necesita más investigación para determinar el efecto de la terapia con estatinas en la capacidad funcional y la calidad de vida (Clark, 2017).

Por tanto, según Clark et al., la evidencia disponible no respalda la terapia hipolipemiente para la mayoría de los pacientes con fragilidad avanzada por lo que debe hacerse una atención individualizada para cada paciente, apoyada en la relación médico-paciente. En un entorno de beneficios y daños inciertos, las prioridades y los valores del paciente deben servir como piedra angular para las decisiones clínicas (Clark, 2017).

Dada la limitada existencia de datos en relación con el tratamiento con inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa, la mortalidad y otros resultados clínicos en poblaciones representativas de personas mayores frágiles que viven en la comunidad con enfermedad coronaria (EC), Pilotto et al., (2016) realizaron un estudio observacional retrospectivo. Se estratificó el riesgo de mortalidad de la población basándose en información sobre comorbilidad y estado funcional, y se utilizaron instrumentos basados en la Evaluación Geriátrica Integral. El objetivo de este estudio es probar la hipótesis de que la efectividad del tratamiento con

estatinas en pacientes mayores frágiles que viven en la comunidad con EC, puede variar en los estratos de riesgo de mortalidad en un periodo de seguimiento de 3 años. De una población total de 22.744 sujetos mayores de 65 años que se sometieron a una evaluación multidimensional para adultos y ancianos (SVaMA) durante el período de estudio, 3.172 (13.95%) fueron diagnosticados con EC; de estos, 334 y 241 sujetos fueron excluidos del análisis debido a un lapso de tiempo > 3 meses entre el diagnóstico de EC y Evaluación de SVaMA o prescripción de estatinas, respectivamente. Por lo tanto, la población final del estudio incluyó a 2.597 pacientes, 1.155 hombres (44,5%) y 1.442 mujeres. Los hombres eran más jóvenes que las mujeres (81.7 vs 85.7 años, $P < 0.001$) y tenían un índice de pronóstico multidimensional (IPM) más alto (0.37 vs 0.31, $P < 0.001$), necesidades de atención en enfermería (VIP) (8.96 vs 7.01, $P < 0,001$), prevalencia de cáncer (25,8% frente a 8,4%, $P < 0,001$) y tasa de mortalidad durante el seguimiento de 3 años (48,1% frente a 34,5%, $P < 0,001$). Las mujeres tenían un mayor deterioro cognitivo (VCOG) que los hombres (VCOG 5.52 ± 3.5 vs 4.80 ± 3.5 , $P < 0.001$) y una mayor prevalencia de demencia (26.4% vs 17.5%, $P < 0.001$). El tratamiento farmacológico anterior con cualquier fármaco fue similar en hombres y mujeres, pero la proporción de sujetos que comenzaron el tratamiento con estatinas fue mayor en hombres que en mujeres (46.5% frente a 36.6%, $p < 0.001$). Este estudio mostró que una alta adherencia al tratamiento con estatinas se asoció con una tasa de mortalidad a los 3 años más baja en pacientes con enfermedad de la comunidad que viven con fragilidad y que esta asociación era independiente de la salud general y el estado funcional o la edad avanzada. Por lo tanto, estos hallazgos sugirieron que incluso un estado funcional o de salud sustancialmente comprometido, o una edad extremadamente avanzada, no debería contraindicar el uso de estatinas como prevención secundaria en pacientes mayores con EC, siempre que los pacientes puedan tener una alta adherencia al tratamiento. La prevalencia del uso de estatinas en esta población de edad avanzada con EC (41%) es comparable a los estudios recientes (Strandberg et al., 2014) (Gnjidic et al., 2013), pero mucho más baja que la informada en un estudio de personas mayores con enfermedad cardíaca isquémica (IHD) (Gnjidic et al., 2015).

En la actualidad, el impacto del tratamiento con estatinas en sujetos de edad avanzada en los resultados tales como como fragilidad, la función física y cognitiva, y la institucionalización es controvertida. Un estudio prospectivo en 342 pacientes > 65 años que sobrevivieron después de un síndrome coronario agudo sugirió que la fragilidad, el deterioro cognitivo y la comorbilidad se asociaron con un peor pronóstico a largo plazo, en particular, a una mayor mortalidad por todas las causas (Pilotto et al., 2016). Por el contrario, el análisis retrospectivo falló para demostrar el beneficio de supervivencia atribuible a las estatinas en sujetos de 80 años

hospitalizados con manifestaciones agudas o crónicas de SCA, aunque la falta de inclusión de varias comorbilidades comunes como la enfermedad pulmonar crónica y el cáncer pueden haber influido en la decisión de prescribir estatinas y se podría esperar que favorezcan al grupo de estatinas. La eficacia de las estatinas se evaluó solo en términos de reducción de la mortalidad por todas las causas, sin analizar las diferentes causas de muerte o sin tener en cuenta los eventos no fatales. Además, se incluyeron solo pacientes adherentes a las estatinas que no tuvieron o solo tuvieron eventos adversos menores. Finalmente, debido a que el seguimiento se limitó a 3 años, podría surgir una diferencia en el riesgo de mortalidad con un tiempo de observación más largo. Ahora se requieren ensayos prospectivos del mundo real diseñados específicamente para la inclusión de pacientes mayores frágiles con o sin SCA y para examinar el impacto del tratamiento con estatinas en los resultados clínicos importantes en la edad avanzada (Pilotto et al., 2016).

En otro estudio observacional retrospectivo realizado por el mismo grupo de investigación (Pilotto et al., 2015), la población de estudio incluyó 1712 pacientes mayores de 65 años y con diagnóstico de diabetes mellitus, de los cuales 740 eran hombres (43.2%) y 972 eran mujeres (56.8%) con un promedio de 81.1 ± 7.33 años. Los hombres eran más jóvenes (79.01 ± 7.1 vs 82.71 ± 7.3 años, $P < 0.001$), tenían valores de IPM más altos (0.46 ± 0.2 vs 0.35 ± 0.16 , $P < 0.001$), VIP más alto (10.32 ± 9.3 vs 8.31 ± 8.5 , $P < 0.001$), mayor prevalencia de cáncer (27.98% vs 11.32%, $P < 0.001$), y mostró tasas de incidencia de mortalidad significativamente más altas a los tres años de seguimiento (25.8% vs 18.8%, $P < 0.001$) que las mujeres. Las mujeres estaban significativamente más afectadas cognitivamente por VCOG (hombres = 4.39 ± 3.6 vs mujeres = 5.16 ± 3.5 , $P < 0.001$) y tenían una mayor prevalencia de demencia (hombres = 16.08% vs mujeres = 23.77%, $P < 0.001$). Se observaron diferencias significativas entre sexos en las tasas generales de tratamiento pasado. La proporción de pacientes que iniciaron el tratamiento con estatinas fue mayor en mujeres (65.94% vs 59.2%, $P < 0.001$). Según su grado IPM-SVaMA se dividieron en 603 pacientes (35,2%) que estaban en IPM-SVaMA-1 de riesgo leve, 662 pacientes (38,7%) en IPM-SVaMA-2 de riesgo moderado y 447 pacientes (26,1%) en IPM-SVaMA-3 riesgo severo de mortalidad. Los pacientes con valores más altos de IPM-SVaMA eran más propensos a ser hombres (P para tendencia < 0.001) y mayores (P para tendencia < 0.001). Las tasas de incidencia de mortalidad a tres años fueron IPM-SVaMA-1: 12.9%, IPM-SVaMA-2: 24.0% y IPM-SVaMA-3: 34.4% (P para tendencia < 0.001). En general, 1064 pacientes con DM (62,15% de la población total de estudio con DM) fueron tratados con estatinas. En toda la población de estudio, el análisis multivariable (ajustado por edad, sexo, diagnósticos principales, todos los dominios MPI-SVaMA y tratamiento previo) mostró que, durante los tres años posteriores al seguimiento, el

tratamiento con estatinas estuvo asociado con un riesgo de mortalidad más bajo. Del mismo modo, el tratamiento con estatinas se asoció significativamente con un menor riesgo de mortalidad dentro de cada clase de MPI-SVaMA. Los HR (IC 95%) fueron: 0.19 (0.14–0.27), 0.28 (0.21–0.36), y 0.26 (0.20–0.34) pacientes hospitalizados en IPM-SVaMA-1, IPM-SVaMA-2 e IPM-SVaMA-3 respectivamente, aunque no se encontró una efectividad diferencial en el riesgo de mortalidad entre los grupos IPM-SVaMA (prueba de interacción $p = 0,303$). Finalmente, la asociación entre el tratamiento con estatinas y la reducción de la mortalidad también fue independiente de la edad. Los HR ajustados por quintiles PS (IC 95%) fueron: 0.21 (0.15–0.31), 0.26 (0.20–0.33) y 0.26 (0.20–0.35) pacientes hospitalizados de 65 a 74 años, de 75 a 84 años y 85 años, respectivamente (prueba de interacción = 0,812) (Pilotto et al., 2015).

Este estudio observacional retrospectivo demostró que en pacientes mayores con DM que viven en la comunidad, el tratamiento con estatinas se asoció con una mortalidad reducida a tres años. Los datos obtenidos sugieren que un estado funcional y de salud gravemente comprometido (reflejado por el IPM-SVaMA), o un retraso en el crecimiento, no afectaron la asociación entre el tratamiento con estatinas y la mortalidad reducida. Por lo tanto, incluso un impedimento multidimensional o una edad avanzada no deben considerarse contraindicaciones para el tratamiento con estatinas en pacientes mayores con DM. El estudio presentó una serie de limitaciones como fueron el considerar la eficacia de las estatinas solo en términos de reducción de la mortalidad por todas las causas, sin tener en cuenta las causas de las muertes ni los eventos no fatales. Sin embargo, considerando el beneficio clínico neto, la mortalidad total reducida es probablemente muy relevante en sujetos mayores con una esperanza de vida reducida. En segundo lugar, los hallazgos fueron en observación y no intervención. Además, no tuvieron variables de laboratorio disponible para su análisis. Finalmente, dado que el seguimiento de estos pacientes se limitó a tres años, no se pudo excluir que puedan surgir diferencias significativas en la efectividad entre pacientes con diferente riesgo de mortalidad con un seguimiento más prolongado. Sin embargo, se puede suponer que tres años son un seguimiento considerable en esta población mayor y frágil con alto riesgo de mortalidad (Pilotto et al., 2015).

Se hizo un registro prospectivo en 44 hospitales españoles con pacientes mayores de 80 años con Síndrome Coronario Agudo sin Elevación de Segmento ST (SCA-NST), diagnosticados mediante la presencia de dolor torácico, cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica y/o elevación de marcadores de daño miocárdico como la isoenzima de troponina o creatina quinasa MB. Se incluyeron un total de 535 pacientes, de los cuales 12 murieron durante el ingreso hospitalario. El 53,9% de pacientes ya estaba recibiendo estatinas. El 39% inició el tratamiento con estatinas durante la hospitalización y 2,3% discontinuaron su uso durante el

ingreso, por lo que el 90,6% recibieron estatinas al alta. Los pacientes que no recibieron estatinas eran mayores, con mayor frecuencia frágiles y se sometieron a un enfoque conservador (sin angiografía coronaria / revascularización) con mayor frecuencia. También recibieron con menos frecuencia medicamentos cardiovasculares. La concentración media de colesterol LDL fue comparable en pacientes frágiles (2.24 ± 0.8 mmol / L) y no frágiles (2.3 ± 0.86 mmol / L; $p = 0.65$). Durante un seguimiento de al menos 6 meses (media $201,9 \pm 60,0$ días), fallecieron un total de 50 pacientes (9,5%). La mortalidad en pacientes con y sin estatinas al alta fue de 44 (9.6%) versus 6 (15.0%), respectivamente ($p = 0.30$). Las estatinas no se asociaron independientemente con la supervivencia, los reingresos hospitalarios o el reinfarto. Los pacientes frágiles recibieron terapia con estatinas con menos frecuencia que los pacientes robustos (odds ratio 0.27; IC 95% 0.12-0.61, $p = 0.002$). Incluso en pacientes robustos, no se pudo mostrar un beneficio significativo de las estatinas sobre la supervivencia (HR 0,60; IC del 95%: 0,25 a 1,41; $p = 0,24$). Sin embargo, un seguimiento de 6 meses es probablemente demasiado corto para detectar un impacto de las estatinas en la mortalidad, además, el número de pacientes no tratados con estatinas era minoritario, por lo que la falta de diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad y en los reingresos podría explicarse por un bajo poder estadístico (Vicent et al., 2019).

La mayoría de los octogenarios que presentan un SCA-NST ya toman estatinas antes del episodio, aunque su colesterol LDL es con frecuencia > 2.6 mmol / L (100 mg / dL). Los octogenarios que no reciben estatinas tienen un perfil de alto riesgo, con fragilidad y comorbilidad significativas. Así pues, se necesitan más estudios que analicen específicamente el impacto de las estatinas en el pronóstico de pacientes ancianos frágiles después de un infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (Vicent et al., 2019).

4.6 Estudios sobre el riesgo de aparición de interacciones

El estudio transversal realizado por Thai et al., (2015) tuvo como objetivo describir las tasas de prevalencia de potenciales interacciones entre estatinas y otros medicamentos clínicamente relevantes en pacientes mayores hospitalizados de acuerdo con el estado de fragilidad en el hospital Royal North Shore Hospital de Sydney (Australia). En este estudio participaron 180 pacientes, con 35.0% ($n=63$) clasificado como frágil y 65.0% ($n=117$) como robusto. La mediana de edad de la población fue de 78 años (IQR 14), con participantes frágiles significativamente mayores que los robustos (82 años [IQR 13] versus 76 años [IQR 13], $P = 0,012$). En relación con el uso de medicamentos, la mediana del número de medicamentos recetados por participante fue 8 (IQR 4), con una prescripción significativamente más alta de medicamentos en los

participantes frágiles que en los participantes robustos (9 [IQR 5] versus 8 [IQR 4], $P = 0.012$). Las tasas de prevalencia de polifarmacia e hiperpolifarmacia fueron altas en la población de estudio, con un 60,6% de los participantes recetados entre 5 y 9 medicamentos, y un 33,3% recetaron diez o más medicamentos. Las estatinas más comúnmente prescritas en la población de estudio fueron atorvastatina (60%), seguido de rosuvastatina (26.7%), simvastatina (10.6%) y pravastatina (2.8%). La mediana de duración del uso de estatinas fue de 6 años, con un 40,4% de los participantes que informaron haber tomado estatinas durante más de 10 años. De acuerdo con los criterios generales, el 10% de los participantes fueron identificados por tener al menos una interacción potencial entre estatinas y medicamentos (Figura 4). De 18 participantes, 17 tenían una interacción potencial entre estatinas y medicamentos entre sus medicamentos recetados, y un participante tenía dos medicamentos con interacción. Se identificaron interacciones potenciales entre estatinas y medicamentos en el 12,7% de los participantes frágiles en comparación con el 8,5% de los participantes robustos. La Figura 5 ilustra los posibles pares de interacción estatina-fármaco encontrados en la población total. De estos 18, 14 se identificaron como interacciones clínicamente relevantes, siendo el 9,5% de personas frágiles y el 6,8% de los participantes robustos. Las interacciones estatinas-fármaco clínicamente relevantes más frecuentes involucraban fármacos cardiovasculares (Figura 5) (Thai et al., 2015).

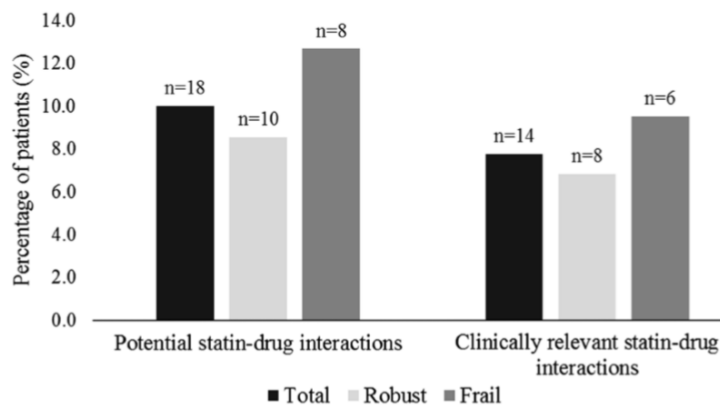


Figura 4. Prevalencia de interacciones potenciales y clínicamente relevantes de estatinas en la población total y en los subgrupos según fragilidad (Thai et al., 2015).

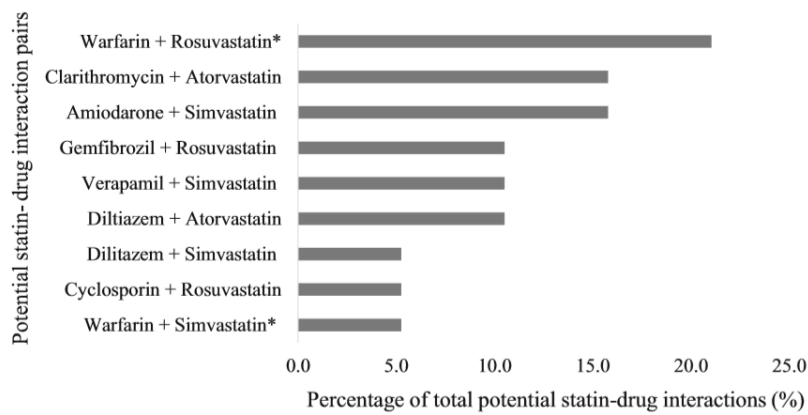


Figura 5. Interacciones potenciales detectadas en toda la población estudiada. *Interacciones no relevantes clínicamente (Thai et al., 2015).

Existe una variabilidad considerable en las tasas de prevalencia de acuerdo con las diferentes fuentes de información sobre medicamentos, donde entre el 14.4 y el 35.6% de los pacientes mayores hospitalizados estuvieron expuestos a posibles interacciones entre estatinas y medicamentos, dependiendo de la fuente de información utilizada. Aunque, se observó una tendencia hacia una mayor prevalencia en los participantes frágiles que en los participantes robustos, este estudio no detectó diferencias significativas en la prevalencia entre los dos grupos. Un hecho más preocupante fue el hallazgo de que la mayoría de las posibles interacciones entre estatinas y medicamentos detectadas se consideraron clínicamente relevantes. La prevalencia de interacciones clínicamente relevantes entre estatinas y medicamentos fue baja, posiblemente reflejando la vigilancia en las prácticas de prescripción y dispensación en pacientes mayores hospitalizados. Sin embargo, en vista del uso generalizado de estatinas, incluso la baja prevalencia de interacciones entre estatinas y medicamentos clínicamente relevantes se traduce en un número significativo de personas mayores expuestas. Por ejemplo, la extrapolación de los resultados de este estudio a la población total de 3.3 millones de australianos mayores, más del 40% de los cuales usan una estatina diariamente, sugiere que al menos 102.960 podrían estar expuestos a interacciones clínicamente relevantes entre estatinas y otros medicamentos. Como tal, este hallazgo merece preocupación y sugiere la necesidad de una revisión exhaustiva regular de los medicamentos recetados para las posibles interacciones entre estatinas y medicamentos en las personas mayores. Con respecto a las estatinas involucradas, la simvastatina estuvo implicada en la mayoría de las interacciones clínicamente relevantes entre estatinas y medicamentos (Thai et al., 2015). En esta población australiana mayor de 65 años, el médico necesitaría tratar a 28 pacientes durante 5 años para evitar una muerte. El costo por año de vida asociado a la calidad (QALy) en prevención secundaria es de 15000 a 24000 \$ para todos los grupos de edad (45–85 años). Sin embargo, para la

prevención primaria de la enfermedad coronaria, el costo por QALy aumenta de 26000 a 90000 \$ a los 65 años a 56000 a 169000 \$ a los 85 años. Los médicos pueden considerar la retirada de las estatinas cuando los beneficios potenciales ya no son clínicamente relevantes, en pacientes con impedimentos físicos o cognitivos severos o aquellos en su último año de vida, reducir el riesgo de eventos vasculares o mortalidad puede que ya no sea importante. Las estatinas también se pueden retirar si los pacientes mayores frágiles tienen síntomas o signos significativos consistentes con efectos adversos en un patrón temporal asociado con el uso de estatinas (Hilmer et al., 2012).

5. CONCLUSIONES

- Se ha podido observar como el uso de un número mayor de medicamentos en un mismo paciente es un predictor del uso frecuente de estatinas, además de observarse un uso mayor en pacientes varones (Campitelli et al., 2017), pacientes con indicación de prevención secundaria frente a prevención primaria, y un uso más numeroso en pacientes con índice de fragilidad mayor. Por otro lado, el uso de estatinas fue menor en mujeres que en hombres y se redujo con el nivel de fragilidad (Gulliford et al., 2017).
- El uso generalizado de estatinas es consistente con el riesgo elevado de ECV en los mayores de 80 años, pero un menor uso relacionado con la edad implica el reconocimiento de las limitaciones de la intervención médica preventiva y un equilibrio cambiante de beneficios y daños en este grupo de edad. Es posible que se requiera más investigación para informar las decisiones de desprescripción y promover estrategias de desprescripción cuando corresponda (Gulliford et al. 2017).
- El uso de estatinas no se asoció con fragilidad incidente. Ni la duración del tratamiento, ni la potencia de la estatina, se han podido confirmar como asociados a la aparición de fragilidad. Sin embargo, se observó una tendencia (no estadísticamente significativa) hacia el beneficio en cuanto a la reducción del riesgo de fragilidad con el uso a largo plazo de estatinas de baja potencia. Para poder confirmar esta observación, los futuros ensayos aleatorios de estatinas en adultos mayores deberían incluir la investigación de resultados no cardiovasculares, incluidos los efectos sobre el rendimiento físico, otros componentes de la fragilidad y un amplio espectro de habilidades físicas utilizadas en la vida cotidiana (LaCroix et al., 2008).
- En cuanto a las reacciones adversas de estatinas, y la posibilidad de que sean más frecuentes en pacientes mayores, hemos encontrado los siguientes datos:
 - Todas las estatinas tienen el riesgo potencial de causar miopatía, siendo la que menor tasa presenta atorvastatina. La edad avanzada, el sexo femenino, el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4 y el hipotiroidismo son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de miopatía con estatinas.
 - El ensayo PROSPER (Shepherd et al., 2002) informó un mayor riesgo de cáncer con el tratamiento con estatinas en mayores de 70 años, pero esto no se observó en estudios anteriores, que sugirieron que las estatinas pueden inhibir el crecimiento de células tumorales.
 - Se vio un deterioro cognitivo reversible con la interrupción del tratamiento de estatinas, que no se asoció a ninguna estatina específica ni grupo de edad, ni dosis o uso con otros medicamentos. (Zoungas et al., 2014).

- En cuanto a los efectos de estatinas sobre la mortalidad en pacientes frágiles, diversos estudios han observado una reducción de la mortalidad general (Spannella et al., 2018), (Pilotto et al., 2016), aunque otros autores sugieren la necesidad de más estudios sobre uso de estatinas para prevención secundaria en mayores frágiles (Clark et al., 2017). Por otro lado, en pacientes con fragilidad grave o muy grave no hay razón para recetar o continuar con el uso de estatinas para prevención primaria, ya que es poco probable que ofrezca beneficios (Mallery et al., 2017).
- En insuficiencia cardíaca, el uso de estatinas se asocia con una menor mortalidad a corto y largo plazo, independiente de los niveles de colesterol total (Spannella et al., 2018). Una alta adherencia al tratamiento con estatinas se asoció con una tasa de mortalidad a los 3 años más baja en pacientes con enfermedad de la comunidad que viven con fragilidad y esta asociación es independiente de la salud general y el estado funcional o la edad avanzada (Pilotto et al., 2016).
- Se necesitan más estudios para investigar la prevalencia de las interacciones entre estatinas y medicamentos de acuerdo con el estado de fragilidad en otros entornos y para evaluar los resultados clínicos de tales interacciones en las personas mayores. Los prescriptores y farmacéuticos deben conocer las posibles interacciones entre estatinas y medicamentos y revisar los medicamentos comunes que interactúan con las estatinas, para prevenir posibles consecuencias clínicas de interacciones predecibles. Educar a los pacientes sobre sus medicamentos, no solo al inicio de la terapia, sino también cuando hay cambios en los medicamentos que potencialmente interactúan, también puede proteger contra posibles resultados adversos. Dado que simvastatina es más vulnerable a interacciones farmacológicas debido a su fuerte dependencia de la vía CYP3A4, se debe considerar el cambio a una estatina que no interactúa como pravastatina, o una reducción de la dosis de estatina prescrita acompañada de una monitorización clínica adecuada (Thai et al., 2015).

6. BIBLIOGRAFÍA

Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema W, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients: A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(1):37-45.

Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:747–762.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA [en línea]. [Consultado en Febrero 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>

Bernal Algaba E. Adecuación de la medicación según los criterios STOPP/STAR en el paciente mayor polimedocado 2016 :1–38.

Brenner GM. Fármacos para la hiperlipemia. En: Stevens CW, editor. *Farmacología básica*. 5a ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p.159 -170.

Campitelli MA, Maxwell CJ, Giannakeas V, Bell CM, Daneman N, Jeffs L, Morris AM, Austin PC, Hogan DB, Ko DT, Lapane KL, Maclagan LC, Seitz DP, Bronskill SE. The Variation of Statin Use Among Nursing Home Residents and Physicians: A Cross-Sectional Analysis. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 2044–51.

Charlton J, Ravindrarajah R, Hamada S, Jackson SH, Gulliford MC. Trajectory of total cholesterol in the last years of life over age 80 years: Cohort study of 99,758 participants. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 1083–9.

Clark D, Cho LS. Statin therapy in the frail elderly: A nuanced decision. *Cleve Clin J Med* 2017; 84: 143–5.

Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Ann Teale E, Mohammed MA, Parry J, Marshall T. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing* 2016; 45:353–60.

de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72(18): 2365-2373.

Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, Ouyang P, Piotrowicz R, Schenck-Gustafsson K, Sellier P, Stein JH, Thompson PL, Tzivoni D. 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; 115:700–707.

Foebel AD, Liperoti R, Gambassi G, Gindin J, Ben Israel J, Bernabei R, Onder G. Prevalence and correlates of cardiovascular medication use among nursing home residents with ischemic heart disease: Results from the SHELTER study. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15:410–415.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–57.

Gill SS. All, some or none? Statin prescribing for frail older adults. *CMAJ* 2019; 191: E30–1.

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; 152:488–496, W174.

Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, Trivison T, Rogers K, Naganatham V, Cumming RG, Waite L, Seibel MJ, Handelsman DJ, McLachlan AJ, Hilmer SN. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ Open* 2013; 3.

Gnjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, Handelsman D, Naganathan V, Matthews S, Hilmer SN. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in community-dwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol* 2015; 192:49-55.

Gulliford M, Ravindrarajah R, Hamada S, Jackson S, Charlton J. Inception and deprescribing of statins in people aged over 80 years: Cohort study. *Age Ageing* 2017; 46:1001–5.

Hilmer SN, Gnjidic D, Le Couteur DG. Appropriate prescribing and deprescribing in robust and frail older patients. *Aust Fam Physician* 2012; 41:924–8.

Jara Zoraya et al. Guía de recomendaciones para la atención de los pacientes polimedicados. Servei de Salut de les Illes Balears, 2010.

LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Newman AB, Kooperberg CL, Black H, Curb JD, Greenland P, Woods NF; Women's Health Initiative. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: Prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:369–75.

Mallery LH, Moorhouse P, Veysey PM, Allen M, Fleming I. Severely frail elderly patients do not need lipid-lowering drugs. *Cleve Clin J Med* 2017; 84:131–42.

Mantelli S, Jungo KT, Rozsnyai Z, Reeve E, Luymes CH, Poortvliet RKE, Chiolerio A, Rodondi N, Gussekloo J, Streit S. How general practitioners would deprescribe in frail oldest-old with polypharmacy - The LESS study. *BMC Fam Pract* 2018; 19:1–8.

Pilotto A, Panza F, Copetti M, Simonato M, Sancarlo D, Gallina P, Strandberg T, MPI_AGE Project Investigators. Statin treatment and mortality in community-dwelling frail older patients with diabetes mellitus: A retrospective observational study. *PLoS One* 2015; 10:1–13

Pilotto A, Gallina P, Panza F, Copetti M, Cella A, Cruz-Jentoft A, Daragjati J, Ferrucci L, Maggi S, Mattace-Raso F, Paccalin M, Polidori MC, Topinkova E, Trifirò G, Welmer AK, Strandberg T, Marchionni N, MPI_AGE Project Investigators. Relation of Statin Use and Mortality in Community-Dwelling Frail Older Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2016; 118:1624–30.

Rodríguez AA. Estrategia de desprescripción en pacientes pluripatológicos. Universidad de Sevilla. 2018.

Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2018; 50:33-40.

Sanford A, Morley JE. Are the new guidelines for cholesterol and hypertension age friendly? *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15:373–5.

Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, Cocci G, Landi L, Lombardi FE, Borioni E, Bernardi B, Rosettani G, Bordoni V, Sarzani R. Renin-Angiotensin System Blockers and Statins Are Associated With Lower In-Hospital Mortality in Very Elderly Hypertensives. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19:342–7.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. Prospective Study of Pravastatin in the elderly at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623–30.

Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014; 312:1136-1144.

Thai M, Hilmer S, Pearson SA, Reeve E, Gnjidic D. Prevalence of Potential and Clinically Relevant Statin–Drug Interactions in Frail and Robust Older Inpatients. *Drugs and Aging* 2015; 32:849–56.

The rational use of drugs: report of the Conference of Experts, Nairobi, 25-29 November, 1985. Geneva: World Health Organization; 1987.

Thibodeau GA. Reproducción y desarrollo. Anatomía y Fisiología. 6ª ed. Patton KT, editor. Madrid. Elsevier; 2010.

Vicent L, Ariza-Solé A, Díez-Villanueva P, Alegre O, Sanchís J, López-Palop R, Formiga F, González-Salvado V, Bueno H, Marín F, Llibre C, Llaó I, Vidán MT, Abu-Assi E, Aboal J, Martínez-Sellés M. Statin Treatment and Prognosis of Elderly Patients Discharged after Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Cardiology* 2019; 143:14–21.

Viña J. Biología del envejecimiento. En: Tresguerres JAF, Ariznavarreta Ruiz C, editores. Fisiología humana. 3ª ed. Madrid: Mac Graw Hill-Interamericana de España; 2006. p.1147 -1153.

Yeste-Gómez I, Durán-García ME, Muiño-Miguez A, Gómez-Antúnez M, López-Berastegui O, Sanjurjo-Sáez M. Prescripciones potencialmente inapropiadas en el tratamiento ambulatorio de pacientes ancianos. *Rev Calid Asist* 2014; 29:22–8.

Zoungas S, Curtis A, Tonkin A, McNeil J. Statins in the elderly: An answered question? *Curr Opin Cardiol* 2014; 29:372–80.