

¿CUAL ES EL BENEFICIO DEL USO DE LAS ESTATINAS EN EL ANCIANO?

Carlos Martín Cantera

Médico. Equipo de Atención Primaria Paseo de Sant Juan. Ambito de Atención Primaria de Barcelona Ciudad. Institut Catala de la Salut

Noemí Villén Romero

Farmacéutica. Área del Medicamento. Ambito de Atención Primaria de Barcelona Ciudad. Institut Catala de la Salut

Neus Pagès Puigdemont

Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Joan Torras Borrell

Médico. Equipo de Atención Primaria Paseo de Sant Juan. Ambito de Atención Primaria de Barcelona Ciudad. Institut Catala de la Salut

concomitantemente con gemfibrozilo o inhibidores potentes del isoenzima 3A4 del citocromo P450, como ciclosporina, antibióticos macrólidos y antifúngicos azólicos, entre muchos otros.

Hay que analizar el beneficio neto del tratamiento con estatinas frente el riesgo incrementado de sufrir efectos adversos, especialmente en los pacientes de 80 años o más en tratamiento con estatinas para la prevención primaria, puesto que el balance beneficio-riesgo puede ser desfavorable.

Palabras clave: edad avanzada, estatinas, prevención primaria.

Resumen

La mayoría de estudios realizados con estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular han incluido personas menores de 80 años. Por otro lado, los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad cardiovascular van cambiando a lo largo de la vida. A pesar de esto, las recomendaciones del tratamiento hipolipemiente se basan en una extrapolación de los resultados obtenidos en pacientes más jóvenes.

La eficacia de las estatinas en edades avanzadas se ha demostrado en varios estudios, pero donde se observa un beneficio más claro es en la prevención secundaria de acontecimientos cardiovasculares, puesto que reduce el riesgo de la mortalidad global, la de causa cardiovascular, el riesgo de ictus y el infarto agudo de miocardio (IAM).

En cambio, su uso en prevención primaria es controvertido y la evidencia disponible en pacientes de edad avanzada, especialmente en aquellos con 80 años o más, no permite concluir que existan estos beneficios. Uno de los efectos adversos más destacados de las estatinas es la miopatía, cuya incidencia aumenta con la edad y si el paciente presenta alteración hepática o insuficiencia renal. También aumenta la incidencia de efectos adversos cuando las estatinas se administran

Introducción

La inversión de la pirámide de población es un hecho de gran relevancia por las repercusiones sociales, sanitarias y económicas. Esta situación es consecuencia de diferentes factores directos (disminución de la mortalidad y aumento de la esperanza de vida) e indirectos (reducción de la natalidad, cambios en la estructura etaria y migraciones).

En Cataluña, la población mayor de 80 años representa el 5,5% del total de población, cifra similar al resto del Estado español (5,5%) y superior a la de la Unión Europea (4,9%). En cuanto a la esperanza de vida de las mujeres en Cataluña es de 85,3 años, mientras que la de los hombres es de 79,5.¹ Según los datos de la última encuesta nacional de salud, entre la población mayor de 75 años, el 42% de los hombres y el 31% de las mujeres valoran positivamente su estado de salud y, entre los mayores de 85 años, lo hacen el 32% de los hombres y el 29% de las mujeres.² Las enfermedades del sistema circulatorio son la primera causa de mortalidad de la gente mayor de 75 años en ambos sexos.¹ Las proyecciones de población de Cataluña a medio y largo plazo estiman que en 2040 la población mayor de 65 años supondrá el 26,6% de la población total.

Según el Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud (PAPPS), la prevención en el ámbito de la salud tiene que empezar a edades más

tempranas, y se tiene que poner énfasis en los estilos de vida saludables a lo largo de toda la vida. La detección y el tratamiento precoz del deterioro funcional se consideran actividades preventivas en la gente mayor. Por lo tanto, el objetivo de la prevención primaria no es tanto el aumento de la esperanza de vida, sino el aumento de esperanza de vida activa o sin deterioro funcional.³

La prevención primaria no farmacológica en la enfermedad cardiovascular en la gente mayor incluye evitar el tabaco, seguir hábitos de alimentación saludable, hacer actividad física regular y eliminar el exceso de peso.⁴

Por otro lado, una de las principales incertidumbres del manejo de la enfermedad cardiovascular en gente mayor viene dada porque continúa sin estar claro cuál es el nivel óptimo de colesterol en mayores de 80 años. Los mecanismos fisiopatológicos van cambiando a lo largo de la vida y se hace la asunción que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular basándose en una extrapolación de los datos en población de adultos jóvenes.⁵ Pero paradójicamente se ha observado que los pacientes de mayor edad sufren más ictus hemorrágicos, que están menos relacionados con la hipercolesterolemia.⁶

En este sentido, en la gente mayor sólo el colesterol HDL (cHDL) se ha asociado a un aumento de riesgo de acontecimientos cardiovasculares⁵ y estudios observacionales en población con personas de 80 años o más indican que niveles de colesterol total (CT) inferiores a 5,5 mmol/l (212 mg/dl) se relacionan con una mayor mortalidad global y que, por lo tanto, el uso de estatinas en estos pacientes podría ser perjudicial.⁷

Beneficio de las estatinas en el anciano

Los pacientes de edad avanzada están poco representados en los ensayos clínicos, por lo tanto, la evidencia disponible en esta población es muy limitada y se mantiene la incertidumbre en el manejo de estos pacientes.

Los resultados de ensayos clínicos y metanálisis en pacientes mayores de 65 años en tratamiento con estatinas para la prevención secundaria han evidenciado que reducen el riesgo de la mortalidad global, la de causa cardiovascular, el riesgo de ictus y el de infarto agudo de miocardio.⁸ Sin embargo, en aquellos pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida no está tan claro este beneficio, especialmente en los pacientes mayores de 80 años dado que la evidencia disponible es todavía menor. Por otro lado, una revisión reciente australiana recuerda que el uso de altas dosis de estatinas o de estatinas de alta potencia no incrementa la efectividad, pero sí aumenta el riesgo de efectos adversos (como miopatía, deterioro cognitivo y diabetes).⁹

Eficacia y efectividad de las estatinas en prevención primaria en pacientes de edad avanzada

El **estudio PROSPER**¹⁰ es el único ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y comparado con placebo realizado específicamente en pacientes de edad avanzada (entre 70-82 años). El objetivo era determinar el efecto de pravastatina (40 mg) tanto en prevención primaria como secundaria. Se incluyeron 5.804 pacientes, el 56% (3.238) de los cuales no sufría enfermedad cardiovascular en el inicio. Los resultados señalan que el tratamiento con pravastatina 40 mg disminuía un 34% los niveles de colesterol LDL (cLDL) y reducía un 15% la variable combinada de muerte coronaria, IAM no letal y ictus comparado con placebo (HR 0,85; IC95% 0,75-0,97). Sin embargo, este beneficio no se observó en pacientes en prevención primaria (HR 0,95; IC95% 0,77-1,15). En el total de pacientes incluidos, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de ictus (HR 1,03; IC95% 0,81-1,31) ni en los ataques isquémicos transitorios (HR 0,75; IC95% 0,55-1). También se observó una tendencia al hecho que el tratamiento es menos eficaz en mujeres (4% en mujeres vs. 23% en hombres), sin llegar a ser estadísticamente significativo.

El **estudio ALLHAT-LLT**¹¹ es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y no ciego de un subgrupo de pacientes del ensayo ALLHAT. El objetivo principal era determinar si pravastatina (40 mg) comparada con la atención estándar en una cohorte de pacientes con hipertensión, dislipemia moderada y al menos un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria reducía la mortalidad por cualquier causa. Se incluyeron 10.355 pacientes de los cuales un 49% eran mujeres, un 14% tenían historia previa de enfermedad coronaria y un 35% *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). Después de un seguimiento medio de 4,8 años, los niveles de CT disminuyeron un 17% en el grupo de pravastatina y un 8% en el grupo de atención estándar. En aquellos pacientes en que se determinaron los niveles de cLDL, la disminución de estos fue del 28% en el grupo de pravastatina y del 11% en el grupo de atención estándar. Los resultados relativos al objetivo primario (mortalidad por cualquier causa) fueron similares en ambos grupos (RR = 0,99; IC95% 0,89-1,11) con una tasa de mortalidad a los 6 años del 14,9% en el grupo pravastatina y del 15,3% en el grupo de atención estándar. En cuanto a los del objetivo secundario (IAM no letal y muerte por enfermedad coronaria), la disminución no era estadísticamente significativa entre los dos grupos (RR = 0,91; IC95% 0,79-1,04), con una tasa a los 6 años de 9,3% vs. 10,4%, respectivamente.

Por lo tanto, este estudio evidencia que no hay beneficio en pacientes ancianos dado que el 55% de los más de 10.000 pacientes incluidos tenían 65 años o más.

El año 2013 se publicaron los resultados del estudio de extensión del ALLHAT-LLT donde se evaluó si las

diferencias en morbimortalidad persistían o habían cambiado. Se hizo un seguimiento medio de 8,8 años (el máximo seguimiento fue de 12,7 años) y no se observaron diferencias en cuanto a mortalidad en ambos grupos (HR = 0,96, IC95% 0,89-1,03) ni tampoco con los objetivos secundarios¹², a pesar de ser concordantes con el estudio ALLHAT-LLT.

El estudio ASCOT-LLA¹³ tenía por objetivo determinar los beneficios de la disminución del colesterol en la prevención primaria de acontecimientos cardiovasculares en pacientes hipertensos tratados farmacológicamente que no eran considerados dislipémicos y con al menos tres de los siguientes factores de riesgo: hipertrofia del ventrículo izquierdo, DM2, enfermedad arterial periférica, ictus o ataque isquémico transitorio previo, hombre, edad \geq 55 años, microalbuminúria o proteinuria, consumo de tabaco, ratio CT/cHDL \geq 6 o antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura. Se aleatorizaron 10.305 pacientes para recibir atorvastatina 10 mg al día o placebo. Después de una media de seguimiento de 3,3 años se observó una reducción del 36% de la variable principal (variable combinada de acontecimientos cardiovasculares letales e infarto de miocardio no letal) en el grupo de atorvastatina (HR = 0,64, IC95% 0,50-0,83). También hubo una reducción del riesgo de ictus (HR = 0,73; IC95% 0,56-0,96), pero no se observó un cambio significativo en la mortalidad global (HR 0,87; IC95% 0,71-1,06). Este estudio encontró una carencia de beneficio de las estatinas en prevención primaria en mujeres (HR 1,1; IC95% 0,57-2,12).

En un análisis *post hoc* de la cohorte de ASCOT en pacientes de alto riesgo cardiovascular con edades comprendidas entre 70 y 79 años (n = 2.416), la prevención de ictus fue similar a aquella observada en pacientes menores de 70 años.

Otro ensayo en prevención primaria es el estudio JUPITER¹⁴, que pretendía determinar si aquellas perso-

nas con unos niveles altos de la proteína C reactiva (PCR), pero sin presentar hiperlipidemia, se beneficiaban del efecto preventivo de las estatinas al disminuir los niveles de PCR y colesterol. Se incluyeron 17.802 pacientes con cLDL < 130 mg/dl y una PCR \geq 2mg/l y se aleatorizaron para recibir rosuvastatina (20 mg al día) o placebo. A pesar de que en el grupo de rosuvastatina se observó una reducción del 44% (HR = 0,56; IC95% 0,46-0,69), en la variable principal (variable combinada de IAM, ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable y mortalidad por causas cardiovasculares) no se encontraron diferencias en la mortalidad de causa cardiovascular ni global.

Por otro lado, este estudio incluyó la cohorte de pacientes de género femenino mayor en prevención primaria (n = 6.801), en la cual se observó una reducción del objetivo primario similar a la del grupo de género masculino. El número de pacientes mayores de 75 años era reducido y el beneficio en pacientes de esta edad no se pudo establecer. Sin embargo, este estudio tiene importantes sesgos que pueden hacer que realmente el beneficio en prevención primaria de rosuvastatina sea limitado. Entre ellos hay que destacar que el objetivo principal era una variable compuesta de entidades muy heterogéneas que podían conducir a interpretaciones erróneas, la finalización prematura del estudio por los resultados beneficiosos en el grupo de rosuvastatina en un momento dado puesto que magnifica los resultados, el hecho que el papel de la PCR todavía no está establecido en la patogénesis de la aterosclerosis y los potenciales conflictos de intereses de los autores.¹⁵

Un metanálisis publicada en 2009 por *Brugts et. al.* de 10 ensayos clínicos evaluó el efecto de las estatinas en 70.388 pacientes en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular (riesgo de muerto cardiovascular o infarto de miocardio no letal > 20% a 10 años) en función de la edad (mayores o menores de 65 años). La

Tabla 1. Ensayos clínicos más destacados con estatinas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes de edad avanzada

Ensayo clínico	PROSPER	ALLHAT-LLT	ASCOT-LLA	JUPITER
Tratamiento	Pravastatina 40 mg vs. placebo	Pravastatina 40 mg vs. tratamiento estándar	Atorvastatina 10 mg vs. placebo	Rosuvastatina 20 mg vs. placebo
Media de edad	75 (rango 70-82)	66,6 (DE 7,6)	63 (rango 40-79)	66 (IQR 60-71)
Número de pacientes	5.804	10.355	10.305	17.802
Población de estudio	11% DM, 56% PP, 48% hombres	Hipertensos, 35% DM, 86% PP, 51% hombres	Hipertensos de alto riesgo CV, 25% DM, 82% PP, 81% hombres	cLDL<130 mg/dl y PCR \geq 2mg/l, excluidos DM, 100% PP, 62% hombres
Media seguimiento (años)	3,2	4,8	3,3	1,9
Reducción cLDL (%)	34	28	35	50
Variable del objetivo primario	Variable combinada de mortalidad coronaria, IAM no letal, ictus letal y no letal	Mortalidad por cualquier causa	Variable combinada de IAM no letal y enfermedad coronaria letal	Variable combinada de IAM, ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable y mortalidad por causas cardiovasculares
Reducción objetivo primario (%) [IC95%]	15 [3, 26]	4 [-3, 11]*	36 [17, 50]	44 [31, 54]

IAM: infarto agudo de miocardio; IQR: rango intercuartílico; PP: prevención primaria; DE: desviación estándar.

*Resultado obtenido en el estudio de extensión de ALLHAT-LLT después de una media de seguimiento de 8,8 años.

media de tiempo en tratamiento fue de 4,1 años. En los pacientes mayores de 65 años las estatinas no redujeron de forma estadísticamente significativa la mortalidad global (OR 0,95; IC95% 0,80-1,12), ni los acontecimientos coronarios mayores (OR 0,86; IC95% 0,67-1,09), ni los cerebrovasculares mayores (OR 0,79; IC95% 0,53-1,18).¹⁶ En la misma línea, Savarese et. al. publicaron un metanálisis en 2013 de 8 ensayos clínicos y, a pesar de que 7 estudios fueron comunes con el metanálisis de Brugts, al análisis realizado por Savarese sólo se incluyeron los datos de los pacientes con 65 años o más (un total de 24.674 pacientes, del cual el 42,7% eran mujeres con una edad mediana de 73 ± 2,9 años). Los autores observaron que las estatinas en prevención primaria en mayores de 65 años redujeron el riesgo de infarto de miocardio (RR 0,61; IC95% 0,43-0,85) y de ictus (RR 0,76; IC95% 0,63-0,93), pero no disminuyeron la mortalidad por cualquier causa (RR 0,94; IC95% 0,86-1,03) ni la mortalidad de causa cardiovascular (RR 0,91; IC95% 0,69-1,20) respecto al placebo.¹⁷

Un estudio de cohortes prospectivo evaluó la asociación entre el uso de estatinas en prevención primaria y el riesgo de acontecimientos cardiovasculares (infarto de miocardio, ictus o muerte de causa coronaria) en pacientes de 65 años o más. Durante los 7,3 años de seguimiento de 1.914 pacientes (65% mujeres) se observó una disminución del 56% de los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes que tomaban estatinas (HR 0,44; IC95% 0,27-0,71). Este efecto no se observó en los pacientes mayores de 73 años (HR 0,42; IC95% 0,15-1,14).¹⁸

Finalmente, la revisión de estudios observacionales y ensayos clínicos en pacientes con edad igual o superior a 80 años de Petersen et. al. concluyó que no había suficiente evidencia que las estatinas reduzcan la mortalidad por cualquier causa en prevención primaria y que, incluso, era posible que la incrementaran en este grupo de población si no presentaban enfermedad cardiovascular previa.⁷

Seguridad

Las estatinas en general son fármacos seguros y muy bien tolerados y la aparición de los efectos adversos puede variar en función de la dosis y la estatina seleccionada. En los pacientes de edad avanzada no se recomienda un ajuste de dosis de las estatinas, a pesar de que pueden aumentar el riesgo de miopatía. En el marco de los ensayos clínicos, estos fármacos muestran un perfil de seguridad similar al de los adultos jóvenes pero, en la práctica clínica habitual, los efectos adversos pueden adquirir una gran relevancia puesto que muchos pacientes están polimedcados, lo que incrementa el riesgo de interacciones y, por otro lado, acostumbran a presentar deterioro de la función renal y/o hepática.^{19,20}

Entre los efectos adversos más frecuentes de las estatinas se encuentran los gastrointestinales, la alteración hepática y la miopatía.

Los ensayos clínicos han evidenciado que del 0,5% al 3% de los pacientes tratados con estatinas presentan un **incremento persistente de las enzimas hepáticas**. Acostumbra a producirse durante los tres primeros meses de tratamiento y es dosisdependiente.^{21,19}

La **miopatía** se puede manifestar desde mialgias (2-11%) y miositis (0,5%) hasta rabdomiólisis (< 0,1%), que puede causar una insuficiencia renal aguda por la mioglobulinuria.²¹ El riesgo de sufrir miopatía es dosisdependiente, se observa con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada,¹⁹ se incrementa cuando el tratamiento se asocia a otros fármacos inhibidores del isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) y es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Además, el hipotiroidismo, una causa potencial de dislipémia, también puede predisponer a sufrir miopatía. En este sentido, se recomienda valorar los niveles de TSH antes de iniciar el tratamiento con estatinas.²¹

También se ha observado un aumento del riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes en pacientes tratados con estatinas. El ensayo JUPITER mostró un aumento del 27% de riesgo de **nuevos casos de diabetes mellitus** en pacientes tratados con rosuvastatina respecto a placebo¹⁴, mientras que el metanálisis de *Sattar et. al.* evidenció un aumento del 9% y que el riesgo era superior en los pacientes de edad avanzada.²² En línea con estos estudios, un metanálisis de 8 estudios de cohortes observó que el riesgo de aparición de diabetes era más frecuente (RR 1,15 IC95% 1,05-1,26) en los pacientes que recibían un tratamiento con estatinas de alta potencia (definido como rosuvastatina ≥ 10 mg, atorvastatina ≥ 20 mg o simvastatina ≥ 40 mg) respecto a las de baja potencia.²³

El uso de estatinas puede estar también asociado a **cambios en el comportamiento** y la cognición. En este sentido, una revisión de acontecimientos adversos notificados al FDA, relacionó el uso de estatinas en mayores de 50 años con una pérdida de memoria, a pesar de que fue reversible en discontinuar el fármaco. La información proveniente de estudios observacionales y ensayos clínicos no confirma que el deterioro cognitivo sea frecuente o clínicamente relevante.²⁴ También se han notificado en los centros de farmacovigilancia casos de irritabilidad y agresión.

Interacciones farmacológicas de las estatinas

El uso concomitante de gemfibrozilo con cualquier estatina no se recomienda puesto que se ha relacionado con un aumento del riesgo de miopatía dado que gemfibrozilo inhibe la recaptación hepática y posterior glucuronidación de las estatinas, aumentando su efecto.²⁵

Sin embargo, la mayoría de interacciones farmacológicas de las estatinas son producidas por el tratamiento concomitante con fármacos inhibidores del CYP3A4

que disminuyen la metabolización de las estatinas y pueden, por lo tanto, aumentar los efectos adversos. Entre estos fármacos encontramos: ciclosporina, antibióticos macrólidos, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa y antagonistas de los canales de calcio, entre otros. Esta interacción se produce principalmente con las estatinas lipofílicas (simvastatina, lovastatina y, con menos frecuencia, atorvastatina), puesto que se metabolizan de forma más extensa por este isoenzima, a diferencia de las estatinas hidrofílicas (pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o rosuvastatina).²⁵

Los fármacos inductores del CYP3A4 (fenobarbital, rifampicina, carbamazepina o fenitoina) también interaccionan con las estatinas pero, en este caso, pueden hacer disminuir su acción.

Utilidad de las estatinas en edad avanzada

En ensayos clínicos se ha demostrado que las estatinas únicamente producen un beneficio al cabo de uno o dos años de tratamiento continuo.²⁶ En este sentido, el proyecto CRIME emite una recomendación en base a la evidencia disponible en la cual considera que la utilización de estatinas en pacientes con esperanza de vida limitada (< 2 años), incluyendo pacientes con demencia avanzada, no aportaría ningún beneficio ni en prevención primaria ni secundaria.²⁷

En un artículo publicado sobre la adherencia al tratamiento con estatinas en pacientes con ≥ 66 años, se observó a los dos años de tratamiento que la tasa de adherencia era del 40,1% en los pacientes con síndrome coronario agudo, del 36,1% en enfermedad coronaria y del 25,4% en pacientes en prevención primaria. Esto sugiere que muchos pacientes que inician tratamiento hipolipemiante no tendrán o tendrán un beneficio limitado debido a la discontinuación prematura del tratamiento.²⁶ Por otro lado, la indicación de una estatina en prevención primaria en gente mayor puede aumentar la carga terapéutica del paciente y reducir la adherencia a otros tratamientos con mayor eficacia.

Además, se sugiere que el 80% de la disminución del cLDL se consigue con la mitad de la dosis máxima de las estatinas y en pacientes de edad avanzada no se observan diferencias entre estatinas de alta o baja potencia en prevención secundaria.⁹ Es decir, aumentar la intensidad de la terapia con estatinas puede aumentar el riesgo de efectos adversos sin obtener un beneficio en términos de eficacia.

Conclusiones

La población de pacientes con edad avanzada suele estar poco representada a los ensayos clínicos y se acostumbra a extrapolar la información disponible en adultos jóvenes.

Continúa habiendo controversia sobre cuáles son los objetivos terapéuticos y la eficacia de los tratamientos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con 80 años o más.

Los resultados de los pocos ensayos clínicos y meta-análisis disponibles en pacientes de 80 años o más no permiten concluir que haya un beneficio en el uso de las estatinas para la prevención primaria cardiovascular y, por lo tanto, se tendría que considerar su retirada de forma individual.

La prevención secundaria con estatinas en estos pacientes sí que ha demostrado disminuir el riesgo de mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular, riesgo de ictus y de IAM, a pesar de que se tiene que evitar la utilización a dosis máximas.

Los pacientes con una esperanza de vida inferior a dos años o con demencia avanzada no se benefician del tratamiento con estatinas ni en prevención primaria ni secundaria.

No se tienen que despreciar los posibles efectos adversos de las estatinas, especialmente en ancianos, dado que pueden ser más frecuentes.

Bibliografía

1. Idescat. Estadística básica de Catalunya. Demografía i qualitat de vida. [Disponible en: <http://www.idescat.cat/>. Acces: 1.6.2014]
2. Encuesta Nacional de Salud 2012. [Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/>. Acces: 8.7.2014]
3. Hereros YH, Lopez-Torres Hidalgo JD, de-Hoyos Alonso MC, Díez JM, Gorrongoitia IA, Lesende IM. [Preventive activities among the elderly]. Aten Primaria 2012 Jun;44 Suppl 1:57-64.
4. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. Rev Esp Cardiol 2011 Dec;64(12):1168.
5. Baena JM, Cervera M, Burdoy E. Objetivo terapeutico en el anciano fragil. No siempre más es mejor. FMC 2012;19(4):206-210.
6. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Jr., Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. Stroke 2007 Oct;38(10):2718-25.
7. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. Age Ageing 2010 Nov;39(6):674-80.
8. Thomas JE, Tereshkovec AM, Jones-Burton C, Sayeed RA, Foody JM. Lipid lowering for secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. Drugs Aging 2010 Dec 1;27(12):959-72.
9. Hilmer S, Gnjidic D. Statin in older adults. Aust Prescr 2013;36(3):79-82.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
11. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002 Dec 18;288(23):2998-3007.
12. Margolis KL, Davis BR, Baimbridge C, Ciocon JO, Cuyjet AB, Dart RA, et al. Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). J Clin Hypertens (Greenwich) 2013 Aug;15(8):542-54.
13. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
15. Lopez A, Wrigley JM. Rosuvastatina y el estudio JUPITER. Evaluación crítica. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2010;18(5):63-74.
16. Bruggs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
17. Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2013 Dec 3;62(22):2090-9.

18. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002 Jun 24;162(12):1395-400.

19. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1781-90.

20. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006 Dec 19;114(25):2788-97.

21. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. Update 2013.

22. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):735-42.

23. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administra-

tive databases. *BMJ* 2014;348:g3244.

24. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003 Jul;23(7):871-80.

25. Micromedex Healthcare(R) Series [base de dades a Internet]. Thomson MICROMEDEX DRUGDEX(R) System. 2012-2014 Truven Health Analytics Inc. [Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Acces: 8.7.2014]

26. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002 Jul 24;288(4):462-7.

27. Onder G, Landi F, Fusco D, Corsonello A, Tosato M, Battaglia M, et al. Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRITERIA to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project. *Drugs Aging* 2014 Jan;31(1):33-45.

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

- Aflibercept.** En combinació amb FOLFIRI en càncer colorectal metastàtic, que és resistent o ha progressat després d'un esquema amb oxaliplatí. [Descargar PDF](#)
- Bevacizumab.** Tractament de pacients amb càncer colorectal metastàtic en combinació amb quimioteràpia basada en fluoropirimidines com a tractament de segona línia. [Enlace](#)
- Cetuximab.** Tractament de pacients amb càncer colorectal metastàtic que expressi el receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR), amb gen KRAS de tipus natural, en combinació amb quimioteràpia basada en irinotecan com a tractament de segona línia o en monoteràpia en línies posteriors. [Enlace](#)
- Panitumumab.** Tractament de pacients amb càncer colorectal metastàtic que expressi EGFR amb KRAS no mutat (wild-type), en combinació amb FOLFIRI, després del fracàs de règimens de quimioteràpia que continguin fluoropirimidina, oxaliplatí i irinotecan o com a monoteràpia en línies posteriors. [Enlace](#).
- Vinflunina.** Tractament de pacients adults amb carcinoma avançat o metastàtic de cèl·lules transicionals del tractat urotelial, en els quals hi hagi fracassat un tractament previ que inclogués derivats del platí. [Enlace](#)

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- Chikungunya.** Procediment d'actuació davant casos sospitosos produïts pel virus de Chikungunya a Catalunya. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública. [Enlace](#)
- Consejo al viajero.** 3 clics. Atenció primària basada en la evidència. Institut Català de la Salut. [Enlace](#)

Fecha de redacción: **Mayo 2014**

En el próximo número: **Manejo de la fisura anal**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió de Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrudejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria técnica: Rosa Rebordosa Masip

Soporte técnico: CedimCat

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

