

PRESENTE Y FUTURO

TEMA DE REVISIÓN DE LA SEMANA

Prevención primaria con estatinas en los ancianos



Martin Bødtker Mortensen, MD, PHD, Erling Falk, MD, DMSC

RESUMEN

La carga de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en los países de renta alta la soportan principalmente los ancianos. Ante el aumento de la esperanza de vida, para conseguir que la población de edad avanzada esté sana tiene una importancia crucial disponer de una guía clara respecto al uso razonable del tratamiento con estatinas para prevenir un primer evento de ECVA que puede resultar devastador. Desde 2013, se han presentado 5 guías importantes de Norteamérica y de Europa sobre el uso de las estatinas en la prevención primaria de la ECVA, elaboradas por el *American College of Cardiology/American Heart Association*, el *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido, la *Canadian Cardiovascular Society*, el *U.S. Preventive Services Task Force* y la *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*. Las orientaciones presentadas sobre el uso de un tratamiento con estatinas en la prevención primaria de la ECVA en la cada vez más amplia población anciana (> 65 años de edad) presentan diferencias sustanciales. Los autores analizaron las discrepancias en las recomendaciones, las sitúan en el contexto de la evidencia existente e identifican las circunstancias en las que la incertidumbre puede dificultar el uso apropiado de las estatinas en los ancianos. (J Am Coll Cardiol 2018;71:85-94) © 2018 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El riesgo a corto plazo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) aumenta con la edad, de tal manera que los valores más altos de las tasas de incidencia, el número de eventos, la prevalencia y los costos del tratamiento se dan en la población anciana. Dado el tamaño creciente de esta población, tiene una importancia crucial que las guías proporcionen recomendaciones claras para el uso apropiado de intervenciones de eficacia probada para reducir la carga de la ECVA en los ancianos. El tratamiento con estatinas tiene un notable potencial de prevención primaria de la ECVA de manera segura, eficaz y de bajo costo en los individuos ancianos (que se definen aquí como los de edad >65 años), ya que se ha demostrado que las estatinas son en general bien toleradas y mejoran los resultados de la ECVA en poblaciones con una amplia gama de características. Sin embargo, este potencial de un beneficio útil del tratamiento preventivo con estatinas se uti-

liza de manera poco uniforme en las guías existentes en Europa y Norteamérica, tal como se describe en esta revisión.

DIMENSIÓN DEL PROBLEMA: CARGA DE LA ENFERMEDAD EN LOS ANCIANOS

La proporción y el número de personas ancianas de edad igual o superior a 65 años están aumentando rápidamente en todo el mundo (1). A la edad de 65 años, la esperanza de vida es en la actualidad de > 20 años en las mujeres y de > 17 años en los varones de la mayor parte de países de renta alta (2). Las repercusiones de estos cambios demográficos en la carga de la ECVA son muy notables. Las proyecciones realizadas indican que la prevalencia de la enfermedad coronaria (la forma más prevalente de ECVA) en los Estados Unidos aumentará en hasta un 43% (≈5 millones más) al llegar al año 2030 como consecuencia tan



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca. Los dos autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Original recibido el 31 de julio de 2017; original revisado recibido el 20 de octubre de 2017, aceptado el 30 de octubre de 2017.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACC/AHA**, American College of Cardiology/American Heart Association**ECVA**, enfermedad cardiovascular aterosclerótica**CCS**, Canadian Cardiovascular Society**IC**, intervalo de confianza**ESC/EAS**, European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society**IM**, infarto de miocardio**NICE**, National Institute for Health and Care Excellence**ECA**, ensayo controlado aleatorizado**RR**, riesgo relativo**SAE**, síntomas asociados a las estatinas**SCORE**, Systematic COronary Risk Evaluation

solo de los cambios demográficos, mientras que el incremento asociado en los costos directos podría ser de hasta un 198% (≈\$70.000 millones más) (3,4). Esta evolución plantea a las sociedades un importante reto para asegurar que la población anciana esté sana.

GUÍAS Y RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE LAS ESTATINAS EN LOS ANCIANOS

Desde 2013, se han presentado 5 guías importantes sobre el uso de las estatinas en la prevención de la ECVA, elaboradas en 2013 por el American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (5), en 2014 por el National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido (NICE) (6), en 2016 por la Canadian Cardiovascular Society (CCS) (7), en 2016 por el U.S. Preventive Services Task Force (8) y en 2016 por la European Society of

Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) (9). Aunque estas guías se basan en la misma evidencia procedente predominantemente de ensayos controlados y aleatorizados (ECA) del tratamiento con estatinas, las recomendaciones para el uso de estos fármacos en la prevención de un primer evento de ECVA muestran diferencias sustanciales (tabla 1). No obstante, las guías tienen en común el mismo principio básico de aplicar un tratamiento con estatinas en los pacientes que se supone que tienen un mayor riesgo de ECVA, ya sea a causa de un trastorno de alto riesgo bien definido (es decir, la diabetes), ya por un riesgo estimado alto a 10 años de un primer evento de ECVA según las puntuaciones de riesgo específicas de cada guía.

Una diferencia sorprendente entre las guías son sus recomendaciones respecto al tratamiento con estatinas con el avance de la edad. Con objeto de facilitar un análisis útil y de resaltar las diferencias importantes, se examinan por separado las recomendaciones de las guías y la evidencia relativa a 3 grupos de edad: mediana edad (40 a 65 años), ancianos (66 a 75 años de edad) y muy

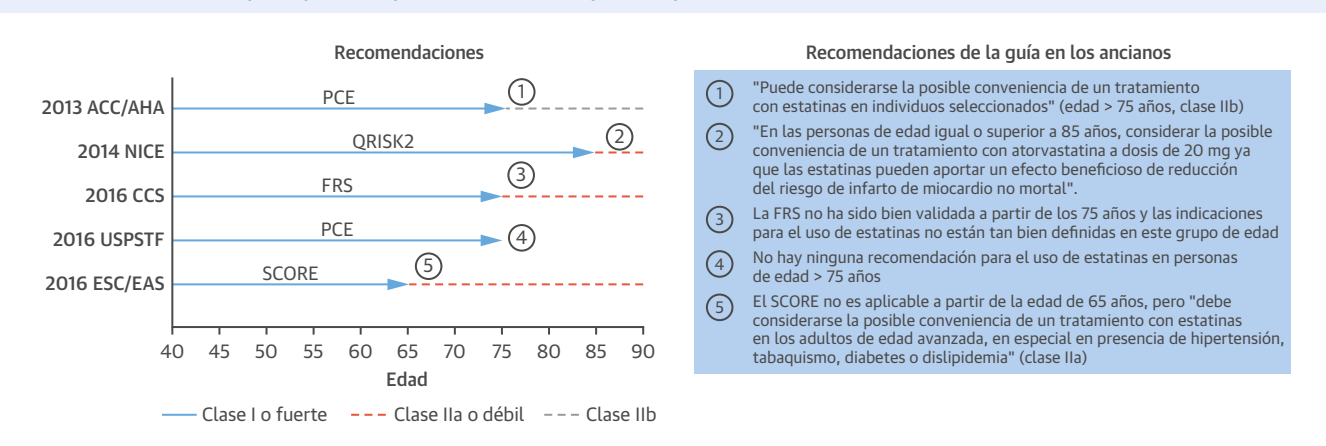
TABLA 1 Indicación para la prevención primaria con estatinas (clase I o indicación fuerte)

Indicación para el tratamiento con estatinas	ACC/AHA 2013 (5)	NICE-UK 2014/2016 (6)	CCS 2016 (7)	USPSTF 2016 (8)	ESC/EAS 2016 (9)
Riesgo estimado a 10 años alto					
Intervalo de edad, años	40-75	30-84	30-75*	40-75	40-65†
Modelo de riesgo	PCE	QRISK2	FRS-CVD modificado	PCE	SCORE
Variables de valoración predichas	IM no mortal, muerte por EC, ictus	EC, ictus, AIT (mortal y no mortal)	IM, angina, muerte por EC, insuficiencia cardíaca, ictus, AIT, EAP	Similar a la de ACC/AHA	ECVA mortal
Umbral de riesgo para el tratamiento	≥ 7,5%	≥ 10%	10%-19% (intermedio), ≥ 20% (riesgo alto)	≥ 10%	5% a < 10% (riesgo alto), ≥ 10% (riesgo muy alto)
Requisitos de factores de riesgo	No	No	Sí, si el riesgo es de 10%-19% * No, si el riesgo es ≥ 20%	≥ 1‡	No
C-LDL antes del tratamiento, mg/dl	70-189	No	≥ 135 si el riesgo es de 10%-19% * No, si el riesgo es ≥ 20%	≤ 190	≥ 155 si el riesgo es alto ≥ 100 si el riesgo es ≥ 10%
Objetivo de C-LDL del tratamiento, mg/dl	No	Intensidad alta: > 40%↓§	< 77/> 50%↓*	No	< 100/≥ 50%↓ si el riesgo es alto < 70/≥ 50%↓ si el riesgo es ≥ 10%
Trastorno clínico de riesgo alto					
HF y/o colesterol alto, mg/dl	C-LDL ≥ 190 ≥ 21 años de edad	No§	C-LDL ≥ 190	No‡	HF o CT > 310
Diabetes mellitus	40-75 años de edad C-LDL ≥ 70	Riesgo alto tipo 1§	≥ 40 años de edad*	No‡	> 40 años de edad
ERC (FGe), ml/min/1,73 m ²	No	< 60§	< 60†	No	30-59 = riesgo alto < 30 = riesgo muy alto†

* La puntuación de riesgo de Framingham para la enfermedad cardiovascular general (FRS-ECV) no ha sido bien validada en personas de más de 75 años de edad. En la versión modificada, el riesgo aumenta al doble en caso de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura. Se indican valores equivalentes para el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de lipoproteínas de no alta densidad (C-no-HDL) y la apolipoproteína B. Factores de riesgo requeridos para el riesgo intermedio: varones de ≥ 50 años de edad y mujeres de ≥ 60 años de edad y 1 factor de riesgo adicional para la ECV. Diabetes: ≥ 40 años de edad o tiempo de evolución ≥ 15 años en los individuos de edad ≥ 30 años (tipo 1) o con enfermedad microvascular. Enfermedad renal crónica (ERC): ≥ 50 años de edad y filtración glomerular estimada (FGe) < 60 ml/min/1,73 m² o cociente albúmina/creatinina > 3 mg/mmol (en pacientes con diálisis opcional). † La puntuación Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) tan solo es aplicable hasta la edad de 65 años. No se recomienda el tratamiento con estatinas en la enfermedad renal terminal. ‡ Estas recomendaciones no son aplicables a las personas con hipercolesterolemia familiar (HF) o con un C-LDL > 190 mg/dl. Los factores de riesgo requeridos incluyen los de dislipidemia, diabetes, hipertensión o tabaquismo. § Los pacientes con HF o tratados con una terapia sustitutiva renal no se abordan en esta guía. Diabetes, riesgo alto: diabetes tipo 1 > 40 años de edad o diabetes de > 10 años o nefropatía o factores de riesgo cardiovascular. En la diabetes tipo 2, se recomienda el tratamiento con estatinas bajo la guía de la puntuación QRISK2. ERC: FGe < 60 ml/min/1,73 m² y/o albuminuria. Objetivo del tratamiento: reducción de > 40% del C-no-HDL.

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ECVA = enfermedad cardiovascular aterosclerótica; CCS = Canadian Cardiovascular Society; EC = enfermedad coronaria; ESC/EAS = European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; IM = infarto de miocardio; NICE-UK = NICE = Institute of Health and Care Excellence del Reino Unido; EAP = enfermedad arterial periférica; PCE = ecuación de cohorte combinada; CT = colesterol total; AIT = accidente isquémico transitorio; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

FIGURA 1 Recomendaciones para la prevención primaria con estatinas en personas aparentemente sanas



El manejo de los individuos de edad > 65 años difiere sustancialmente entre las guías europeas y las norteamericanas, debido en parte a las propiedades (aplicabilidad) del modelo de riesgo empleado. ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CCS = Canadian Cardiovascular Society; ESC/EAS = European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; FRS = puntuación de riesgo de Framingham para la enfermedad cardiovascular general; NICE = National Institute of Health and Care Excellence; PCE = ecuación de cohorte combinada; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

ancianos (> 75 años); el centro de interés principal es el de individuos de edad > 65 años.

PREVENCIÓN PRIMARIA EN INDIVIDUOS DE MEDIANA EDAD (40 A 65 AÑOS). En los individuos de 40 a 65 años de edad aparentemente sanos, las 5 guías para el uso de las estatinas atribuyen recomendaciones fuertes o de clase I a la instauración de un tratamiento con estatinas en los individuos de mayor riesgo (tabla 1, figura 1). Este grupo de edad ha estado bien representado en ensa-

yos clínicos de alta calidad sobre las estatinas en prevención primaria (tabla 2) (10-20), y hay poca controversia respecto a la eficacia de estos fármacos en esos pacientes de máximo riesgo (21,22). Sin embargo, las guías no coinciden respecto a la forma de definir el nivel de riesgo a partir del cual debe iniciarse un tratamiento con estatinas. Aunque la guía de ESC/EAS de 2016 continúa basando sus recomendaciones en consideraciones del "alto riesgo" antiguas (23), las otras 4 guías han ampliado

TABLA 2 Inclusión de personas ancianas y muy ancianas en los ensayos de prevención primaria con estatinas

Nombre del estudio, año (número de la referencia bibliográfica)	Número	Media de edad (años)	Intervalo de edad (años)	Ancianos	Muy ancianos (≥ 75 años de edad)
WOSCOPS, 1995 (10)	6595	55	Varones 45-64	0	0
AFCAPS/TexCAPS, 1998 (11)	6605	Varones 58 Mujeres 62	Varones 45-73 Mujeres 55-73	Varones 20% ≥ 65 años de edad Mujeres 33% ≥ 65 años de edad	0
ALLHAT-LLT, 2002 (12)	10.355	66	≥ 55	28% ≥ 65 años de edad*	7%*
PROSPER, 2002 (13)	3239 (sin ECVA)	75 (cohorte completa)	70-82 (cohorte completa)	100% ≥ 70 años de edad	n. i.
ASCOT-LLA, 2003 (14)	10.305	63	40-79	64% > 60 años de edad 23% > 70 años de edad	n. i.
CARDS, 2004 (15)	2838	62	40-75	40% ≥ 65 años de edad 12% > 70 años de edad	0
MEGA, 2006 (16)	7832	58	40-70	23% ≥ 65 años de edad	0
JUPITER, 2008 (17)	17.802	66	Varones ≥ 50 Mujeres ≥ 60	58% ≥ 65 años de edad† 32% ≥ 70 años de edad†	n. i.
HOPE-3, 2016 (18)	12.705	66	Varones ≥ 55 Mujeres ≥ 65/60	52% ≥ 65 años de edad† 24% ≥ 70 años de edad†	n. i.

* Datos de prevención primaria presentados por Han et al. (19). † Presentado por Ridker et al (20).

AFCAPS/TexCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT-LLT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial; ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; HOPE-3 = Heart Outcomes Prevention Evaluation-3; JUPITER = Justification for the Use of Statins in prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; MEGA = Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese; n. i. = no indicado; PROSPER = Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study.

considerablemente la indicación para el tratamiento con estatinas basándose en una combinación de una evidencia sólida de ECA, el beneficio neto y los análisis de costo-efectividad (24,25). Esto se muestra en la **ilustración central** mediante un varón en el que se realiza una evaluación del riesgo cada 10 años. A los 56 años de edad, su riesgo estimado de ECVA a 10 años, según las puntuaciones de riesgo recomendadas en las guías es tan alto que todas las guías, excepto la de ESC/EAS basada en la *Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE) recomendarían iniciar un tratamiento con estatinas (**tabla 1**).

PREVENCIÓN PRIMARIA EN LOS ANCIANOS (66 A 75 AÑOS). En los individuos de 66 a 75 años de edad aparentemente sanos, 4 de las 5 guías continúan asignando recomendaciones basadas en el riesgo fuertes o de clase I para la prevención primaria con estatinas en los

individuos de mayor riesgo (**figura 1, ilustración central**). Tan solo la guía de ESC/EAS sobre la prevención de la ECV deja de incluir recomendaciones claras basadas en el riesgo ya que el SCORE no es aplicable después de los 65 años de edad (23). Y lo que resulta aún más notable, esta guía advierte que debe evitarse una instauración “acrítica” del tratamiento con estatinas en los individuos de edad > 60 años, a pesar de que el riesgo estimado sea muy alto (> 10% de riesgo de ECV mortal a 10 años) (9). Sin embargo, de manera algo incongruente, la guía de ESC/EAS para el manejo de las dislipidemias recomienda que “debe considerarse la posible conveniencia del tratamiento con estatinas en los adultos de edad avanzada que no presentan ECV, en especial en presencia de hipertensión, tabaquismo, diabetes y dislipidemia” (clase IIa) aunque sin definir lo que se entiende por “adultos de edad avanzada” (26).

ILUSTRACIÓN CENTRAL Aplicación de las guías de práctica clínica en función de la edad

Sexo: Varones	PAS: 135 mm Hg	Colesterol HDL: 37 mg/dl	Raza: Blancos	
Fumadores	Colesterol total: 232 mg/dl	Diabetes: No	Sin antihipertensivos	
	Edad 56	Edad 66	Edad 76	Edad 86
	+10 años	+10 años	+10 años	
PCE:	18%	26%	34%	n. p.
QRISK2:	17%	28%	43%	n. p.
Framingham:	31%	49%	n. p.	n. p.
SCORE:	4%	n. p.	n. p.	n. p.
Recomendación de la guía				
ACC/AHA	✓ Clase I	✓ Clase I	— Clase IIb	— Clase IIb
NICE	✓ Fuerte	✓ Fuerte	✓ Fuerte	— Recomendación específica para los individuos de ≥ 85 años de edad
CCS	✓ Fuerte	✓ Fuerte	—	—
USPSTF	✓ Nivel B	✓ Nivel B	✗	✗
ESC/EAS	✗	— Clase IIa	— Clase IIa	— Clase IIa

- ✓ : Recomendación fuerte para el uso de estatinas
- : Recomendación débil para el uso de estatinas
- ✗ : No se recomienda el uso de estatinas

Mortensen, M.B. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):85-94.

En individuos aparentemente sanos con los factores de riesgo indicados en el recuadro, todas las guías excepto la de *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society* (ESC/EAS) establecen una indicación fuerte para el tratamiento con estatinas en el grupo de edad de entre 56 y 66 años. Por encima de los 75 años de edad, tan solo la guía del *Institute of Health and Care Excellence* (NICE) establece una indicación bien definida para el tratamiento con estatinas. Véanse en la **tabla 1** los niveles de riesgo por encima de los cuales se recomienda el tratamiento con estatinas. ACC/AHA = *American College of Cardiology/American Heart Association*; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; Framingham = puntuación de riesgo de Framingham para la enfermedad cardiovascular general; n. p. = no procede; PCE = ecuación de cohorte combinada; SCORE = *Systematic COronary Risk Evaluation*; USPSTF = *U.S. Preventive Services Task Force*.

En cambio, las guías de ACC/AHA, CCS y el *U.S. Preventive Services Task Force* establecen la misma indicación basada en el riesgo para el tratamiento con estatinas hasta los 75 años de edad y las NICE hasta los 84 años (**figura 1, ilustración central**). Dada la importante repercusión que tiene la edad sobre el riesgo estimado de ECVA a 10 años, hay una proporción progresivamente mayor de individuos ancianos que pasan a ser aptos para el tratamiento con estatinas según estas 4 guías. Por ejemplo, todos los individuos ancianos con factores de riesgo óptimos superan el umbral de riesgo de la ecuación de cohorte acumulada del 7,5% de ACC/AHA a los 65 años de edad (varones) o los 71 años de edad (mujeres) y el umbral de riesgo de QRISK2 del 10% del NICE a los 65 años de edad (varones) o los 68 años de edad (mujeres).

La evidencia aportada por los ensayos clínicos respalda el uso de un tratamiento con estatinas en la prevención primaria de los eventos de ECVA no mortales en los individuos ancianos de 66 a 75 años de edad. Este grupo de edad ha estado bien representado en los ensayos de estatinas en prevención primaria (**tabla 2**), y los análisis *post hoc* de los estudios MEGA (*Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese*) (27), CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) (28), JUPITER (*Justification for the Use of Statins in prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) (20,29) y HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*) (20) han puesto de manifiesto una mejora de los resultados de ECVA también en los individuos de más de 65 años de edad en el momento de la inclusión, con reducciones del riesgo relativo (RR) similares a las observadas en los individuos de menor edad. Se han publicado también 2 metaanálisis que han aportado una perspectiva importante. En un análisis de los datos de 8 ECA ($n = 24.674$; ≥ 65 años de edad), Savarese *et al.* (30) observaron que la prevención primaria con estatinas fue muy eficaz para reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM) (RR: 0,60, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,43 a 0,85) y de ictus (RR: 0,76; IC del 95%: 0,63 a 0,93), pero no el de mortalidad por cualquier causa ni el de muerte cardiovascular. Más recientemente, Ridker *et al.* (20) han presentado los resultados estratificados según la edad de los ensayos JUPITER y HOPE-3. En los individuos ancianos de 65 a 70 años de edad, rosuvastatina redujo el riesgo de una variable de valoración combinada (IM no mortal, ictus no mortal o muerte cardiovascular) de manera sustancial, en un 49% (RR: 0,51; IC del 95%: 0,38 a 0,69), y redujo el riesgo en un 26% (RR: 0,74; IC del 95%: 0,61 a 0,91) en los individuos de edad ≥ 70 años. La eficacia fue similar en los individuos de edad ≥ 70 y en los de edad < 65 años, lo cual indica que hay poca heterogeneidad en el efecto del tratamiento según la edad. En la actualidad, en casi todos los individuos ancianos aparentemente sanos hay una

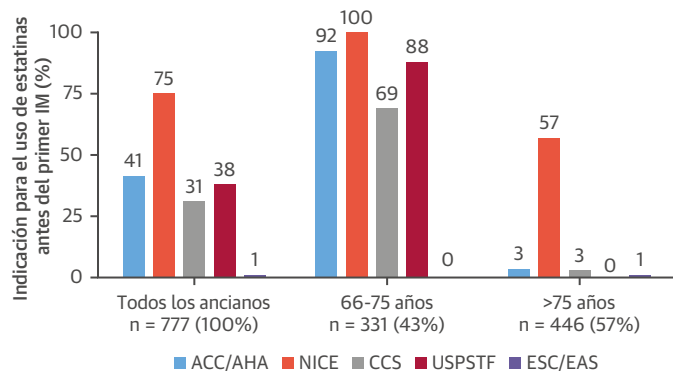
evidencia de ECA que respalda la eficacia de las estatinas (31).

PREVENCIÓN PRIMARIA EN LOS INDIVIDUOS MUY ANCIANOS (>75 AÑOS DE EDAD). Para los individuos muy ancianos aparentemente sanos, tan solo 1 de las 5 guías (NICE de 2014) continúa presentando una recomendación fuerte, basada en el riesgo, para iniciar una prevención primaria con estatinas (**figura 1, ilustración central**). Así pues, aunque la guía de ESC/EAS basada en el SCORE establece una indicación para el uso de estatinas, basada en el riesgo, tan solo hasta los 65 años de edad, la guía del NICE, basada en la QRISK2 lo hace para los individuos de hasta 84 años de edad. Dado que todas las personas de edad > 75 años superan el umbral de QRISK2 del 10% a 10 años para el tratamiento, indirectamente, la guía del NICE establece una indicación fuerte para el uso universal de estatinas en el intervalo de edad de 76 a 84 años. Esta guía incluye también una recomendación de tratamiento específica para la atorvastatina a dosis de 20 mg en los individuos de edad ≥ 85 años, ya que "las estatinas pueden aportar un beneficio al reducir el riesgo de infartos de miocardio no mortales" (**figura 1**).

Los individuos muy ancianos plantean un dilema preocupante a la comunidad cardiovascular, los redactores de guías de tratamiento y los médicos clínicos. Aunque tienen un riesgo elevado de ECVA a corto plazo simplemente en virtud de su edad, la evidencia respecto a la eficacia de una prevención primaria con estatinas es escasa en este grupo de edad, puesto que son pocos los individuos de esta edad que se han incluido en los ECA (**tabla 2**). Por consiguiente, la decisión de iniciar una prevención primaria con estatinas en personas de más de 75 años de edad no puede basarse directamente en la evidencia aportada por los ECA (32). Además, la extrapolación de los datos de eficacia y seguridad procedentes de individuos de edad ≤ 75 años a personas de edad > 75 años debe hacerse con precaución, teniendo en cuenta la comorbilidad, la polifarmacia, los posibles efectos secundarios y la esperanza de vida limitada que tienen (33). Sin embargo, la eficacia del tratamiento con estatinas en los individuos muy ancianos está bien documentada en los ensayos de prevención secundaria (34). Por ejemplo, en el ensayo PROSPER (*Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease*) se abordó específicamente el beneficio aportado por las estatinas en los individuos ancianos y se demostró una mejora de los resultados en los que tenían enfermedades vasculares conocidas (13).

¿POR QUÉ UN LÍMITE SUPERIOR DE LA EDAD PARA LAS RECOMENDACIONES DE USO DE ESTATINAS BASADAS EN EL RIESGO? El riesgo de ECVA aumenta drásticamente con la edad. Siendo así, ¿por qué todas las recomendaciones fuertes para el uso de estatinas basadas en el riesgo dejan de considerarse aplicables a partir

FIGURA 2 Tasa de detección en los individuos ancianos de edad > 65 años con un primer IM



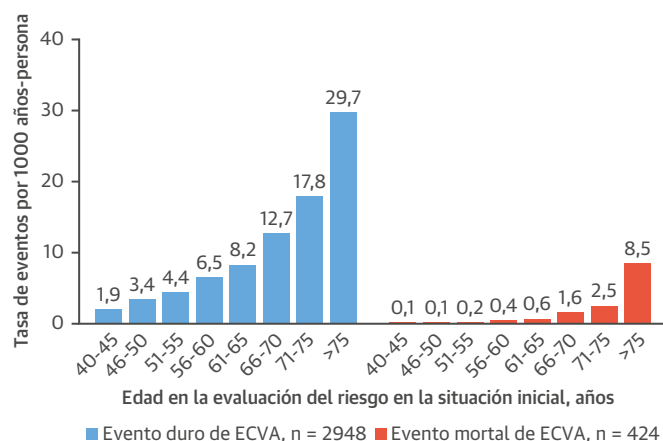
Proporción de los pacientes ancianos aparentemente sanos con un primer infarto de miocardio (IM) en los que hubiera estado indicado un tratamiento con estatinas (recomendación de clase I) antes del evento. Los datos se basan en 1399 pacientes consecutivos, de los cuales 777 (56%) tenían > 65 años de edad, que fueron hospitalizados por un primer IM en Dinamarca en el periodo de 2010 a 2012 (54). Abreviaturas como en la figura 1.

de una determinada edad que, sin embargo, difiere bastante entre las diversas guías? Aunque las ecuaciones de cohorte combinadas son aplicables hasta la edad de 79 años, las guías de ACC/AHA y del *U.S. Preventive Services Task Force* establecen claramente que, a partir de los 75 años de edad, los datos existentes son demasiado escasos y la evidencia es insuficiente para poder establecer una recomendación fuerte para el uso de estatinas basada en el riesgo. La guía de la CCS presenta un punto

de vista similar y resalta también que el modelo de riesgo de Framingham recomendado no ha sido bien validado a edades superiores a los 75 años. Aunque la guía del NICE reconoce la falta de evidencia suficiente a partir de los 75 años de edad, presenta no obstante una recomendación fuerte para el uso de estatinas basada en el riesgo hasta los 84 años de edad, sin ninguna explicación (aunque posiblemente porque la puntuación QRISK2 es aplicable hasta esa edad). La guía de ESC/EAS recomienda el SCORE para la evaluación del riesgo, a pesar de que el SCORE tan solo es aplicable hasta los 65 años de edad. No comenta si es apropiada esta limitación de edad ni el motivo de no presentar una recomendación de clase I alternativa para el uso de estatinas después de los 65 años.

Estas discrepancias en cuanto a las recomendaciones para el uso de las estatinas tienen importancia. Al evaluarla en pacientes no diabéticos consecutivos de la práctica clínica real que habían sufrido un primer IM; la indicación para el uso de estatinas antes del evento (tasa de detección) varió entre el 1% con la guía de ESC/EAS y el 75% con la guía del NICE (figura 2). La guía de ESC/EAS basada en el SCORE proporciona un valor que se encuentra sorprendentemente lejos de los demás, con un potencial extraordinariamente bajo de prevención de un primer IM en los individuos de más de 65 años de edad. En cambio, tan solo la guía de NICE indica un potencial real de prevención de esos eventos después de los 75 años. Esta guía presenta también una recomendación más débil para el uso de estatinas específicamente para la prevención primaria del IM no mortal en personas de edad ≥ 85 años.

FIGURA 3 Relación entre los eventos de ECVA duros y los mortales



En individuos aparentemente sanos de una población general contemporánea (del estudio *Copenhagen General Population Study*, n = 48.814, edad ≥ 40 años), los eventos mortales de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) constituyen tan solo una pequeña parte de los eventos de ECVA duros (enfermedad coronaria mortal, e ictus más infarto de miocardio no mortal e ictus). En los individuos ancianos de entre 65 y 75 años de edad, el cociente fue de ≈ 7 a 8 y en los muy ancianos, de edad > 75 años fue de ≈ 3,5. Adaptado con permiso de Mortensen et al. (25).

CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN LOS ANCIANOS

En la prevención primaria con estatinas, el beneficio neto del tratamiento es lo que debe tenerse en cuenta en cada individuo y en la relación costo-efectividad para la sociedad. El tratamiento de la ECVA aguda y crónica tiene un costo elevado, y un uso más amplio de estatinas de bajo precio para prevenir un primer evento de ECVA en los ancianos tiene, muy probablemente, una relación costo-efectividad favorable y es muy posible que proporcionara un ahorro de costos (35).

CONSIDERACIONES RESPECTO AL BENEFICIO NETO EN LOS ANCIANOS.

El objetivo principal de la prevención primaria con estatinas es alcanzar un beneficio neto del tratamiento. Así pues, el examen de los posibles efectos nocivos es un aspecto crucial en la toma de decisiones apropiada (36). Dado que la fragilidad, la comorbilidad y la polifarmacia pueden aumentar el riesgo de síntomas asociados a las estatinas (SAE), teóricamente, la relación

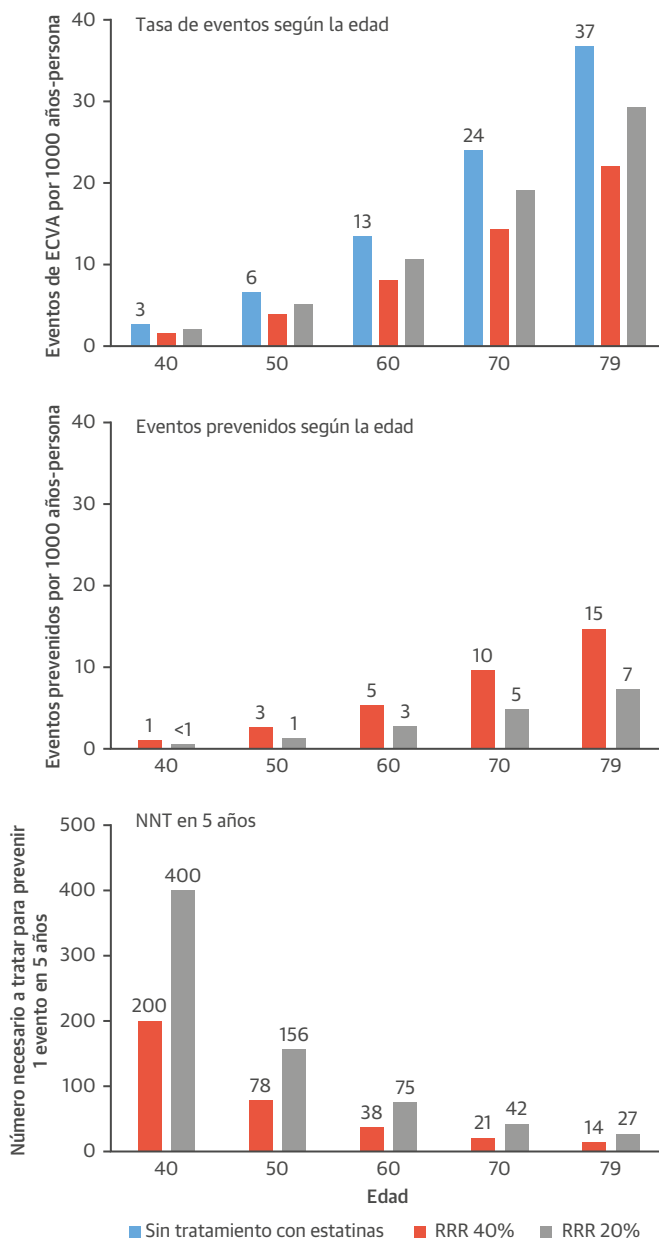
“riesgo-beneficio” en los ancianos podría decantarse en favor de evitar el uso de un tratamiento con estatinas cuando se dan estas circunstancias. El hecho de que haya una esperanza de vida limitada por cualquier razón puede limitar también el posible beneficio aportado por el tratamiento con estatinas. Así pues, la instauración de un tratamiento con estatinas debe ir precedida siempre de una ponderación cuidadosa de los posibles efectos nocivos y efectos beneficiosos.

Los SAE bien documentados en todos los grupos de edad son los problemas musculoesqueléticos y la diabetes (37). Los datos de los ECA sobre los efectos adversos tienen como punto fuerte el de no estar sesgados, pero pueden no ser capaces de detectar de manera fiable los eventos adversos raros. No obstante, los datos de ECA indican que las estatinas son seguras y bien toleradas en los individuos ancianos de edad > 65 años (38), aunque con la advertencia de que los datos existentes son limitados en los individuos muy ancianos y de que las personas ancianas incluidas en los ECA pueden ser más resistentes que los individuos que son atendidos habitualmente en la práctica clínica. Según los datos de los ensayos de prevención primaria con estatinas (13,28,29) y un metanálisis (39), las molestias y los dolores musculares que se han descrito en los ECA no parecen tener relación con la edad y el tratamiento con estatinas. Sin embargo, dado que a los pacientes tratados con estatinas de la práctica clínica se les informa acerca de los posibles efectos secundarios, es frecuente que los síntomas musculares se interpreten erróneamente como inducidos por las estatinas, en el llamado efecto nocebo (40). Aunque es raro, se ha descrito un mayor riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis, en los ancianos en comparación con los pacientes de menor edad tratados con estatinas a dosis altas, en especial con simvastatina a dosis de 80 mg/día (41).

El riesgo modesto de aumento de la diabetes inducida por las estatinas está posiblemente relacionado con la edad, y se da casi exclusivamente en individuos que tienen elementos del síndrome metabólico, en los que hay ya una predisposición a la aparición de la diabetes (37,42). Dado que la aparición de la diabetes requiere a menudo el empleo de un tratamiento farmacológico adicional, esto puede ser problemático, sobre todo en los pacientes ancianos.

Según lo indicado por revisiones recientes, la evidencia actualmente disponible no respalda la sospecha previa de que el tratamiento con estatinas pueda causar pérdida de memoria, deterioro cognitivo o demencia (38,43,44). Antes de iniciar un tratamiento con estatinas en los ancianos es importante tener en cuenta la polifarmacia y el riesgo asociado de interacciones farmacológicas (32,33). Esto resulta especialmente relevante en el caso de las estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (es decir, atorvastatina). Es importante una vigilancia estricta

FIGURA 4 Relación conceptual entre la edad y el beneficio absoluto aportado por el tratamiento con estatinas



Cálculos basados en las ecuaciones de cohorte combinadas, partiendo del supuesto de una población de varones no fumadores con una presión arterial sistólica de 135 mm Hg, colesterol total de 232 mg/dl y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) de 37 mg/dl, sin diabetes ni hipertensión. **(Arriba)** Riesgo estimado a 10 años de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) antes y después del tratamiento con estatinas, suponiendo una reducción del riesgo relativo (RRR) de entre el 40% y el 20%. **(Centro)** La reducción del riesgo absoluto con las estatinas aumenta sustancialmente con la edad. **(Abajo)** El número necesario a tratar (NNT) durante 5 años para prevenir 1 evento de ECVA se reduce con la edad, aun cuando la eficacia del tratamiento sea inferior.

ta para evitar o tratar los posibles SAE. Conviene señalar que los efectos adversos de las estatinas suelen resolverse con rapidez una vez interrumpido el tratamiento.

BENEFICIO DE MORBILIDAD FRENTE AL DE MORTALIDAD EN LOS ANCIANOS. En la prevención primaria no es posible ya centrarse tan solo en la longevidad y la mortalidad por cualquier causa (45), dado que la morbilidad y el costo del tratamiento de la ECVA están aumentando. La mayor parte de los eventos de ECVA en los ancianos no son mortales (**figura 3**), y la proporción de individuos ancianos de edad > 65 años que viven con una enfermedad crónica es cada vez más alta (46). Por consiguiente, las preferencias del paciente tienen una importancia crucial para una toma de decisiones compartida y bien informada. Si un paciente valora únicamente la longevidad, hay pocos datos que respalden la prevención primaria con estatinas en las personas de edad > 65 años. En cambio, si el paciente valora la prevención de un IM o un ictus no mortal pero potencialmente invalidante, podría ser razonable iniciar un tratamiento con estatinas. Desde esta perspectiva, tiene interés que la importancia relativa que las personas asignan a la evitación de la muerte en comparación con la evitación de los eventos no mortales parece depender en gran manera de la edad. Aunque los individuos de edad < 65 años atribuyen el máximo valor a evitar la muerte, los individuos ancianos de ≥ 65 años atribuyen un valor mucho mayor a la evitación del IM o el ictus que a la de la muerte (47). Estas diferencias son compatibles con el hecho de que los individuos ancianos se centren mucho más en la calidad de vida y en la evitación de la discapacidad que en la prolongación de la vida (48).

RR, RIESGO ABSOLUTO Y NÚMERO NECESARIO A TRATAR EN LOS ANCIANOS. Existen buenas razones para creer que la magnitud del efecto beneficioso aportado por las estatinas puede ser sustancial en las personas ancianas. Dado que la reducción del RR con el tratamiento de estatinas es similar en las personas con un riesgo bajo o alto de ECVA, el beneficio absoluto aportado por el tratamiento con estatinas depende en gran manera del riesgo absoluto de ECVA (49). Así pues, aun en el caso de que el beneficio relativo del tratamiento con estatinas sea menor en las personas ancianas, es probable que el beneficio absoluto sea más alto, debido al mayor riesgo de ECVA (**figura 4**). Asumiendo una eficacia diferente del tratamiento con estatinas en los diversos grupos de edad, con valores de reducción del RR de entre el 20% y el 40% (elegidos arbitrariamente), puede estimarse que la reducción del riesgo absoluto con el tratamiento de estatinas en una persona de 79 años puede ser considerablemente mayor que en una persona similar de 60 años, aunque cuando la eficacia del tratamiento deba ser de tan solo la mitad de la observada en la persona más joven.

Esto se traduce en un número necesario a tratar mucho más bajo para prevenir 1 evento en 5 años en los ancianos en comparación con las personas de menor edad.

RETIRADA DE LA PRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN LOS INDIVIDUOS MUY ANCIANOS. En los pacientes con un riesgo elevado de ECVA, la adherencia al tratamiento de estatinas prescrito tiene una importancia crucial. Sin embargo, parece razonable considerar la posible conveniencia de retirar la prevención primaria con un tratamiento con estatinas en los individuos ancianos y frágiles con un aumento del riesgo de SAE y una baja probabilidad de obtener un beneficio debido a la esperanza de vida limitada. Es posible que mejore la calidad de vida, pero la orientación que aportan los ECA y las guías sobre la forma de abordar y examinar esta difícil cuestión es nula o tan solo limitada (33). El efecto beneficioso del tratamiento con estatinas persiste tras la interrupción del tratamiento (beneficio de legado a largo plazo), sin que haya evidencias que indiquen la aparición de efectos adversos de rebote en la prevención primaria (50).

PERSPECTIVAS FUTURAS

Tal como se ha comentado en esta revisión, la evidencia existente sobre el tratamiento con estatinas para la prevención primaria de las ECVA en los individuos ancianos de edad > 75 años es limitada. En el ensayo STAREE (*STATins for Reducing Events in the Elderly*), un ensayo de prevención primaria que se está llevando a cabo en la actualidad, se incluye a individuos de edad ≥ 70 años para determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con estatinas en las personas ancianas (51). Es probable que este ensayo aporte una perspectiva importante respecto a la población de edad avanzada.

Con la ampliación de la indicación para el tratamiento con estatinas en todas las guías excepto la de ESC/EAS, la mayoría de los individuos ancianos acabarán cumpliendo los criterios para el uso del tratamiento. Sin embargo, es necesario reconsiderar si es apropiado tratar a todos los ancianos. Esto hace que cada vez adquiera mayor interés una identificación exacta de los individuos de edad avanzada que tienen realmente un riesgo bajo. Esta situación es la contraria a la de los individuos de menor edad, en los que el reto está en identificar nuevos biomarcadores que puedan ser útiles para “aumentar el riesgo asignado” en individuos que no cumplen los criterios para el uso de estatinas pero tienen un riesgo real elevado de sufrir un futuro evento de ECVA. Un enfoque que parece prometededor para la individualización del tratamiento en los individuos ancianos es el de “reducir el riesgo asignado” mediante el empleo de marcadores negativos del riesgo (es decir, ausencia de calcificación arterial coronaria),

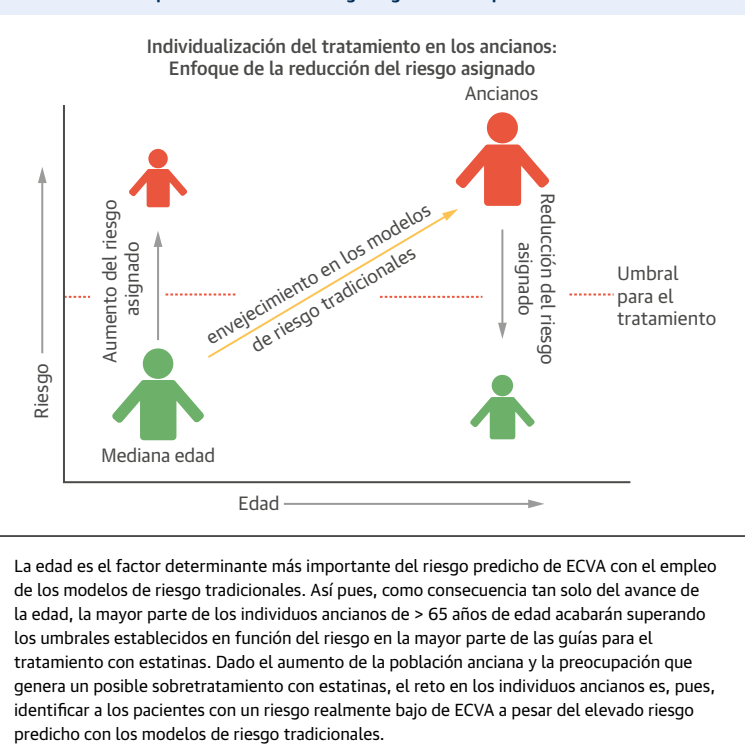
con objeto de identificar a las personas con un riesgo tan bajo que pueda permitir evitar sin peligro el uso del tratamiento con estatinas (figura 5) (52,53). Por ejemplo, en el estudio BiImage de individuos ancianos, la ausencia de calcificación arterial coronaria tuvo una prevalencia elevada (≈ 1 de cada 3) y se asoció a unas tasas de eventos de ECVA excepcionalmente bajas (53). La reducción del riesgo asignado es algo que no se contempla en las guías actuales pero que deberá comentarse cuando se actualicen en futuras versiones.

Por lo que respecta a la guía de ESC/EAS, ha llegado el momento de abordar las limitaciones inherentes que tiene el SCORE (no aplicabilidad a partir de los 65 años y no tener en cuenta la morbilidad) (23).

CONCLUSIONES

Las recomendaciones para el tratamiento con estatinas en los ancianos de edad > 65 años difieren sustancialmente en las 5 guías principales actualmente utilizadas en Norteamérica y Europa. En un extremo del espectro, la guía de 2016 de ESC/EAS desaprovecha grandes oportunidades de prevención segura, de bajo costo y basada en la evidencia, en los individuos ancianos de entre 66 y 75 años de edad. En el otro extremo, la guía de 2014 del NICE presenta una recomendación de tratamiento casi universal que se extiende a los individuos muy ancianos de edad >75 años, en los que la evidencia basada en ECA es escasa y más incierta. Si estas guías se siguen de manera estricta en la práctica clínica, la gran heterogeneidad de las recomendaciones de tratamiento tendrá una influencia enormemente diversa en la prevención de la ECVA en los individuos ancianos de edad > 65 años. Mientras no se disponga de mayores evidencias respecto a los individuos de edad > 75 años, la instauración de una prevención primaria con estatinas en este grupo de edad deberá basarse en una toma de decisiones compartida y bien informada. Para reducir la carga creciente que suponen las ECVA, las guías tendrán que abordar el panorama en rápida evolución de la demografía poblacional, con una guía clara y sólida respecto a la forma de asignar mejor el tratamiento preventivo con estatinas en la edad avanzada. De hecho, existen razones para creer que el

FIGURA 5 Concepto de reducción del riesgo asignado en las personas ancianas



beneficio del tratamiento con estatinas en las personas ancianas puede ser sustancial tanto para el paciente individual como para la sociedad.

AGRADECIMIENTOS Los autores dan las gracias a Jane Armitage por su revisión crítica del manuscrito y a Børge Nordestgaard por los datos del *Copenhagen General Population Study*.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Martin Bødtker Mortensen y Dr. Erling Falk, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N, Dinamarca. Correo electrónico: martin.bodtker.mortensen@clin.au.dk O BIEN erling.falk@clin.au.dk.

BIBLIOGRAFÍA

- Fuster V. Changing demographics: a new approach to global health care due to the aging population. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3002-5.
- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet* 2017;389: 1323-35.
- Odden MC, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Goldman L, Bibbins-Domingo K. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med* 2011;124:827-33.e5.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123: 933-44.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2889-934.
- National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) July 2014.
- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32:1263-82.

8. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316:1997-2007.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37:2315-81.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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;288:2998-3007.
13. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
14. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, 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). *Lancet* 2003; 361:1149-58.
15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lancet* 2004;364:685-96.
16. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368: 1155-63.
17. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
18. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374: 2021-31.
19. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:955-65.
20. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. *Circulation* 2017;135:1979-81.
21. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2013;310:2451-2.
22. Stone NJ, Turin A, Spitz JA, Valle CW, Kazmi S. Statin therapy across the lifespan: evidence in major age groups. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:341-66.
23. Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J* 2017;38: 2259-63.
24. Mortensen MB, Falk E. Real-life evaluation of European and American high-risk strategies for primary prevention of cardiovascular disease in patients with first myocardial infarction. *BMJ Open* 2014;4:e005991.
25. Mortensen MB, Nordestgaard BG, Afzal S, Falk E. ACC/AHA guidelines superior to ESC/EAS guidelines for primary prevention with statins in non-diabetic Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2017;38:586-94.
26. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
27. Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study). *Drugs Aging* 2011;28:681-92.
28. Neil HAW, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care* 2006;29: 2378-84.
29. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152: 488-96, W174.
30. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
31. Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *J Am Coll Cardiol* 2017 Jun 7 [E-pub ahead of print].
32. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2419-40.
33. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1273-85.
34. Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376: 1670-81.
35. Heller DJ, Coxson PG, Penko J, et al. Evaluating the impact and cost-effectiveness of statin use guidelines for primary prevention of coronary heart disease and stroke. *Circulation* 2017;136: 1087-98.
36. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA* 2014;312:1136-44.
37. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2395-410.
38. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388: 2532-61.
39. Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80: 363-71.
40. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389:2473-81.
41. Link E, Parish S, Armitage J, et al. SLC10B1 variants and statin-induced myopathy—a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008;359:789-99.
42. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative metaanalysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375:735-42.
43. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015;30:348-58.
44. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017 Jul 19 [E-pub ahead of print].
45. Sasieni PD, Wald NJ. Should a reduction in all cause mortality be the goal when assessing preventive medical therapies? *Circulation* 2017;135: 1985-7.
46. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-603.
47. Stolker JM, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Rethinking composite end points in clinical trials: insights from patients and trialists. *Circulation* 2014;130:1254-61.
48. Armstrong PW, Westerhout CM. Composite end points in clinical research: a time for reappraisal. *Circulation* 2017;135:2299-307.
49. Falk E, Mortensen MB. Statin therapy on the Basis of HOPE. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 2903-6.
50. Packard CJ, Ford I. Long-term follow-up of lipid-lowering trials. *Curr Opin Lipidol* 2015;26: 572-9.
51. Zoungas S, Curtis A, Tonkin A, McNeil J. Statins in the elderly: an answered question? *Curr Opin Cardiol* 2014;29:372-80.

52. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016;133:849-58.

53. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, et al. A simple disease-guided approach to personalize

ACC/AHA-recommended statin allocation in elderly people: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:881-91.

54. Kulenovic I, Mortensen MB, Bertelsen J, et al. Statin use prior to first myocardial infarction in contemporary patients: Inefficient and not gender equitable. *Prev Med* 2015;83:63-9.

PALABRAS CLAVE ACC, AHA, aterosclerosis, enfermedad cardiovascular, ESC, guías