

COMENTARIO EDITORIAL

Prevención primaria con estatinas en mayores de 65 años ¿decisiones basadas en ecuaciones de riesgo, medicina basada en evidencia o tratamiento centrado en el paciente?

María Inés Sosa Liprandi

La mortalidad cardiovascular (MCV) continúa siendo la primera causa de muerte en los países desarrollados. El mismo fenómeno puede observarse en aquellos con economías emergentes como la Argentina, si bien en las últimas décadas hemos asistido a un descenso marcado de la MCV del orden de un 40% (1,2).

Por otra parte la mortalidad por enfermedades cardiovasculares aumenta dramáticamente a partir de los 55 años para ambos sexos (3). La dimensión de esta problemática es mayor aún si consideramos que en las últimas décadas la expectativa de vida América Latina se ha prolongado significativamente (de 62,4 a 73,6 años en los hombres y de 68,6 a 80 años en las mujeres entre 1980 y 2030). Finalmente, el crecimiento poblacional de adultos mayores en América Latina, particularmente más allá de los 65 años, aumentara de manera sustancial, con expectativas que duplican su prevalencia entre el año 2000 (4,5%) y el 2030 (11,4%) (4,5).

Desde una perspectiva económica, las proyecciones crudas de ECV en Estados Unidos demuestran que con el envejecimiento poblacional la prevalencia de todas sus formas de expresión van a aumentar (6). La población de más de 65 años, particularmente la de más de 80 años, es donde se concentran las mayores tasas de eventos cardiovasculares y por lo tanto el beneficio absoluto de las intervenciones es más significativo. Está previsto que en el año 2030 el 40,5% de la población americana padecerá alguna ECV. Entre 2010 y 2030 los costos médicos directos reales se van a triplicar y los costos indirectos (pérdida de productividad por morbilidad y mortalidad prematura) van a aumentar un 61%.

Al igual que en Estados Unidos, Europa y el resto del mundo se requieren intervenciones costo-efectivas y guías de tratamiento que permitan evaluar e implementar indicaciones preventivas para reducir la carga de en-

fermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Uno de los desafíos es identificar correctamente la población objetivo.

En este número de la revista el Dr. Mortensen y el Dr. Falk realizan un agudo análisis comparativo de las 5 guías para prevención primaria con estatinas publicadas desde el 2013 hasta la actualidad haciendo foco en las inconsistencias entre las mismas, particularmente en el grupo de más de 65 años (7-12).

Una de las consideraciones más importantes hace referencia a los criterios enunciados por cada score para estimar el umbral de riesgo cardiovascular (RCV) por encima del cual las estatinas deberían ser indicadas. Esta cuestión está muy bien desarrollada en la **ilustración central** del manuscrito en donde un hombre concurre a su médico cada 10 años para una evaluación de su RCV y se ponen de manifiesto marcadas diferencias entre las mencionadas guías (7).

También es crítico que los países en vías de desarrollo incrementen los esfuerzos en perfeccionar la capacidad para la detección de individuos de elevado RCV quienes se beneficiarían de intervenciones médicas más intensas. La mayoría de los modelos de predicción de RCV han sido elaborados en países desarrollados utilizando bases de datos de poblaciones con realidades socio-demográficas, epidemiológicas y nutricionales diferentes a las de regiones como la del Cono Sur de Latinoamérica (13). En este sentido, la predicción inexacta del riesgo puede llevar al inadecuado inicio de intervenciones médicas en individuos con riesgo real menor al predicho por calculadores de predicción creadas en poblaciones distintas (14,15). Es necesario que una ecuación de riesgo aplicada a la prevención primaria de la ECVA esté bien calibrada a la población para asegurar el tratamiento óptimo. Recientemente se han publicado los resultados del estudio CESCAS cuyo objetivo fue reali-

zar la validación externa (calibración, discriminación, sensibilidad y especificidad) de ecuaciones de predicción de RCV elaboradas en países desarrollados (CUORE, Framingham, Globorisk y Pooled Cohort Studies Equations) en una cohorte prospectiva de 7524 adultos entre 35 y 74 años de cuatro ciudades del Cono Sur de Latinoamérica (Argentina, Chile y Uruguay) (16). Al momento del primer análisis la mediana del tiempo de seguimiento fue de 2.2 años (1.9-2.8). Las ecuaciones CUORE, Framingham y Globorisk fueron las que mejores parámetros de predicción de riesgo CV presentaron. Estos resultados representan una primera aproximación para la elección del modelo de predicción más adecuado para la región. Futuros puntos de corte de la cohorte CESCAS con mayor tiempo de seguimiento y eventos permitirán mejorar la clasificación del RCV a nivel poblacional basado en la evidencia proveniente de datos locales.

Las guías publicadas comparten el concepto de indicar estatinas a los pacientes de mayor riesgo, incluyendo diabéticos y aquellos con un riesgo elevado a 10 años de ECVA. Para ello utilizan diferentes puntos finales considerando desde eventos cardiovasculares mayores hasta solo ECVA fatal como es el caso de la Guía Europea (12). En referencia a esta última el modelo SCORE, introducido en las guías en el año 2003, fue desarrollado retrospectivamente de datos originados de 12 cohortes europeas desde 1967 a 1991 (17). Los predictores incluidos (edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total), el rango de edad aplicable (40-65 años) y las variables predictoras (ECVA fatal) fueron elegidos por necesidad, limitados a los datos disponibles en esas cohortes. De allí que este instrumento no es aplicable más allá de los 65 años donde se concentra la mayor carga de enfermedad cardiovascular (incluyendo mayor incidencia, prevalencia, casos fatales, y mortalidad a largo plazo) (18). En este grupo de edad el tratamiento con estatinas es considerado una recomendación de clase IIa en ausencia de ECVA y en presencia de hipertensión, tabaquismo, diabetes y dislipidemia. En contraste las guías AHA/ACC, la guía canadiense y la US Preventive Services Task Force coinciden en la misma indicación de estatinas basadas en el riesgo de eventos hasta los 75 años de edad y la Guía NICE hasta los 84 años de edad (8-11).

Recientemente otra corriente de investigadores ha propuesto un cambio de paradigma en la prevención del riesgo de ECVA, en el cual la elegibilidad para el tratamiento con estatinas se basa en ensayos clínicos aleatorizados (aproximación basada en ensayos clínicos) (19). Este principio se basa en que estos estudios no incorporaron pacientes basándose en la evaluación del riesgo de ECVA a 10 años y existen abundantes datos en la literatura que han probado la eficacia y seguridad de estos fármacos en un amplio rango de poblaciones de pacientes. Un estudio reciente evaluó si la incorporación del score de calcio coronario

podía ser utilizado para optimizar la indicación de estatinas entre individuos en quienes la evidencia basada en ensayos clínicos sostenía su eficacia (20). Fueron utilizados los datos del MESA con 5600 hombres y mujeres entre 45 a 84 años libres de estatinas al inicio, seguidos durante 10 años. Basados en los criterios de inclusión de 7 ensayos clínicos de estatinas en prevención primaria, la mayoría de los pacientes MESA (73%) calificaban para esta indicación (21-27). El score de calcio > 100 (presente en el 27% de los participantes) se asoció con una elevada tasa de eventos (ECVA y eventos coronarios duros) permitiendo identificar los pacientes que más se beneficiarían de esta estrategia terapéutica. Esta información podría ayudar en la toma de decisiones dirigiendo el objetivo de prevención primaria a aquellos con mayor riesgo. Por otra parte el uso de score de calcio coronario para la administración rutinaria de estatinas debe considerar cuestiones de costo, radiación de bajo nivel de exposición y hallazgos incidentales pueden requerir un seguimiento.

Para los pacientes de edad muy avanzada (>75 años) la Guía NICE del 2014 es la única que manifiesta una fuerte recomendación basada en la ecuación de riesgo QRISK2 de iniciar estatinas en el contexto de la prevención primaria. A pesar de la escasa evidencia, extiende la indicación hasta los 84 años y en la población ≥ 85 años la recomendación es clase IIa (9). La edad es un marcador muy fuerte de RCV y gran parte de esta población supera el umbral del 10% del RCV a 10 años. Si bien para la guía NICE la indicación es prácticamente universal, la representación de este grupo es muy limitada en los ensayos clínicos (21-27). Así lo expresan las guías AHA/ACC, la USPTF y la guía canadiense.

El objetivo principal de la prevención primaria con estatinas es lograr un beneficio neto del tratamiento y que el mismo sea costo-efectivo. La determinación de los riesgos potenciales es una parte crucial de la toma de decisiones. La fragilidad, multimorbilidad, polifarmacia, interacciones medicamentosas y la expectativa de vida limitada que caracterizan a la población de edad avanzada, pueden aumentar los síntomas adversos asociados a estatinas. Identificar el subgrupo pasible de mayor beneficio se convierte en una estrategia fundamental antes de iniciar el tratamiento (28).

La magnitud del beneficio y la seguridad del tratamiento con estatinas, que surge de numerosos ensayos clínicos controlados, puede ser sustancial en esta población (29). No hay evidencias de que las estatinas causen deterioro de la función renal, disfunción cognitiva, desarrollo de cataratas o stroke hemorrágico en pacientes sin enfermedad cerebrovascular. Se han identificado pequeños incrementos transitorios de las enzimas hepáticas pero no se halló una clara causalidad con injurias hepáticas más severas. Si bien se describe un pequeño incremento en el comienzo de nueva diabetes (1 caso por mil

pacientes por año) las estatinas previnieron 5 eventos cardiovasculares por mil pacientes tratados (30).

La reducción del riesgo relativo con estatinas es similar en pacientes con bajo y alto riesgo de ECVA, por lo tanto el beneficio absoluto del tratamiento, que depende del riesgo absoluto de ECVA, va a ser muy significativo ya que constituye una población con un riesgo de eventos cardiovasculares más elevado. Esto implica un menor número de personas necesarias para tratar a 5 años para prevenir 1 evento en la población de edad avanzada comparada con los más jóvenes. Este concepto se encuentra desarrollado en un meta-análisis del estudio JUPITER y HOPE-3 que analizó la tasa de eventos agrupados por edad: < 65 años, 65-<70 años y > 70 años y el impacto del tratamiento (31). Este último grupo concentro el 55% y el 44% de los eventos duros de ECVA en el estudio JUPITER y el HOPE-3 respectivamente. En los pacientes > 70 años tratados con rosuvastatina la reducción del riesgo relativo de eventos fue del 26% para el punto final combinado de infarto de miocardio no fatal, stroke no fatal o muerte cardiovascular (HR= 0.74, IC 95% 0.61-0.91, P=0.0048).

Por otra parte también es importante considerar el tiempo al beneficio de las estatinas sobre todo en una población que tiene una expectativa de vida limitada. En una publicación reciente el tiempo al beneficio fue más breve en 17 estudios con estatinas comparado con 7 es-

tudios con otras drogas hipolipemiantes, 10,3 meses versus 20,0 meses (32). El tiempo al beneficio fue más breve con atorvastatina (n=6) que en estudios con otras estatinas (n=11), 4,75 meses comparado con 11,4 meses. Si bien la explicación es especulativa, alguna evidencia sugiere que la atorvastatina tiene un metabolito activo que funciona como un antioxidante y podría tener un efecto favorable sobre las lipoproteínas (33-35). Sin embargo, debemos tener en cuenta las interacciones medicamentosas en esta población caracterizada por la polifarmacia y sobre todo aquellas estatinas, como la atorvastatina, que son metabolizadas por la CYP_{3A4} y requieren de un monitoreo muy cercano.

El desafío, como plantean los autores en esta revisión, es poder identificar adecuadamente la población de adultos de edad avanzada con muy bajo riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Una aproximación personalizada del tratamiento permitirá reclasificar el riesgo mediante por ejemplo el score de calcio coronario, o a través de otros métodos no invasivos como el ecografía 2D y 3D en diferentes territorios vasculares para detectar enfermedad aterosclerótica subclínica (20,36,37).

Hasta que dispongamos de nueva información de ensayos clínicos aleatorizados el inicio de la prevención primaria con estatinas deberá basarse en una cuidadosa e individualizada evaluación del paciente y en una toma de decisiones informada y consensuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Sosa Liprandi MI, Harwicz PS, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer en los últimos 23 años en la Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2006; 74: 297-303.
- Sosa Liprandi MI, Racki M, Khoury M, y col. Crisis económico-financieras en Argentina: ¿Un nuevo factor de riesgo de mortalidad cardiovascular? *Rev Argent Cardiol* 2012; 80:137-44.
- Fuente: Estadísticas Vitales. Ministerio de Salud. En: www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf
- He W, Goodkind D, Kowal P. U.S. Census Bureau, International Population Reports, P95/16-1, An Aging World: 2015, U.S. Government Publishing Office, Washington, DC, 2016. <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16-1.pdf>
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), Observatorio Demográfico, 2013 (LC/G.2615-P), Santiago de Chile, 2014. https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/36854/1/S1420023_mu.pdf
- Heidenreich PA, Trogon 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.
- Mortensen MB, Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:85-94.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010; 121:1768-77.
- Grau M, Marrugat J. [Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:404-16. <http://doi.org/d3kq7r>
- Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937-45. <http://doi.org/fbrhkk>
- Gulayin PE, Danaei G, Gutierrez L, et al. Validación externa de ecuaciones de riesgo cardiovascular en el Cono Sur de Latinoamérica: ¿cuál predice mejor? *Rev Argent Cardiol* 2018;86: XXX-XXX, en prensa.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: theSCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
- Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J* 2017; 38: 2259-63.
- Ridker PM, Rose L, Cook NR. A Proposal to incorporate trial data into a hybrid ACC/AHA algorithm for the allocation of statin therapy in primary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 942-8.

20. Mortensen MB, Falk E, Li D et al. Statin Trials, Cardiovascular Events, and Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovascular Imaging* 2018; 11: 221-9.
21. 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.
22. 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.
23. 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): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
24. 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): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364: 685-96.
25. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368: 1155-63.
26. 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.
27. 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.
28. Zoungas S, Curtis A, Tonkin A, McNeil J. Statins in the elderly: an answered question? *Curr Opin Cardiol* 2014;29:372-80.
29. 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.
30. Mach F, Ray KK, Wiklund O. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal* 2018; 0: 1-18.
31. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP et al. 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.
32. Barter J, Waters DD. Variations in Time to Benefit Among Clinical Trials of Cholesterol-Lowering Drugs. *Journal of Clinical Lipidology* 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.00>
33. Mason RP, Walter MF, Day CA, et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 2006;281:9337-45.
34. Jacob RF, Walter MF, Self-Medlin Y, et al. Atorvastatin active metabolite inhibits oxidative modification of small dense low-density lipoprotein. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:160-6.
35. Mason RP, Sherratt SCR, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid inhibits oxidation of apoB containing lipoprotein particles of different size in vitro when administered alone or in combination with atorvastatin active metabolite compared with other triglyceride-lowering agents. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016;68:33-40.
36. Fernández-Friera L, Peñalvo JL; Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiteritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015;131:2104-2113.
37. El desafío de optimizar la estratificación del riesgo cardiovascular en la mujer. María Inés Sosa Liprandi. *Rev Argent Cardiol* 2013; 81:304-306.