

Universidad de Huelva

Departamento de Enfermería



Efectividad del tratamiento con estatinas en la población onubense mayor de 75 años en prevención primaria

Memoria para optar al grado de doctora
presentada por:

Rocío Dolores Palomo Rodríguez

Fecha de lectura: 28 de julio de 2021

Bajo la dirección de los doctores:

Miguel Pedregal González

José Asterio Ortega Blanco

Huelva, 2021



EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON
ESTATINAS EN LA POBLACIÓN
ONUBENSE MAYOR DE 75 AÑOS EN
PREVENCIÓN PRIMARIA



Programa oficial de doctorado adscrito a ciencias de la salud.

ROCÍO DOLORES PALOMO RODRÍGUEZ

Director de Tesis: Miguel Ángel Pedregal González y Jose Asterio Ortega Blanco

Huelva, 2021

AGRADECIMIENTO

Agradezco enormemente a todas aquellas personas que de algún modo me han acompañado en este intenso y maravilloso viaje.

Al Dr Jose Asterio Ortega Blanco y Dr. Miguel Pedregal Gonzalez. Por abrirme el camino de la investigación, haber sido mis guías todo este tiempo y un apoyo incondicional. Por la confianza depositada en este proyecto desde el inicio, las críticas constructivas y las enseñanzas con máximo rigor. Por animarme y motivarme a escribir “cuanto antes mejor”. Y cómo no, por vuestra disponibilidad e implicación a pesar de los difíciles tiempos vividos. Jamas olvidaré vuestro “impulso para avanzar”.

A mi marido Rafael, por su paciencia, su cariño y las largas horas de esperas. Por confiar creyendo en mí y en mi trabajo, así como el empujón necesario en los momentos difíciles. A mi hijo Rafael por permitirme horas delante de este escrito y la oportunidad de transmitirle mi entusiasmo durante los 9 meses de embarazo. A mis padres (Jacinta y Pepe) por haberme dado una educación para disfrutar de esta tesis y facilitarme el camino. A mi hermana Belén, por tenerme “ingenuamente” como su maestra y cuyas dudas o comentarios, han sido estímulo para continuar. A mi cuñado Marco por la ayuda informática.

A todos los profesionales sanitarios de atención primaria que sin ser conscientes, me han ayudado en este trabajo y tienen todo mi respeto y reconocimiento.

[Escriba aquí]

A los pacientes, el eje y esencia de mi trabajo. Por y para que este proyecto haya servido para mejorar su salud y calidad de vida.

[Escriba aquí]

RESUMEN

Objetivos: Determinar posibles diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre pacientes dislipémicos mayores de 75 años tratados con estatinas respecto aquellos que no la toman, en prevención primaria.

Material y método: se realiza un estudio de cohorte retrospectivo en mayores de 75 años con dislipemia en un Centro de Salud, entre los años 2005 y 2015. Se estudiaron 329 pacientes (182 en tratamiento con estatinas y 147 sin tratamiento hipolipemiente) que cumplían criterios de inclusión (paciente mayor o igual de 75 años, en tratamiento hipolipemiente y en prevención primaria). Las variables estudiadas fueron todas aquellas que las últimas guías de riesgo cardiovascular establecen como factor de riesgo, siendo “evento cardiovascular”, la variable dependiente. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial para variables cuantitativas y cualitativas, así como un análisis multivariante mediante regresión logística binaria.

Resultados: La incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes sin tratamiento con estatinas es de 15,93% con IC 95% (11,15-21,80), y de 37,42% con IC 95% (29,87-45,45) en aquellos que sí la tomaban, ($p < 0,001$), RR 2,35 con IC 95% (1,58-3,48).

Conclusiones: Existen diferencias estadísticamente significativas con aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes que toman estatinas, respecto a los que no.

[Escriba aquí]

Se plantea si actualmente se está dando la importancia real a las cifras de colesterol en este perfil de pacientes, así como si la indicación de prescripción de estatinas en mayores de 75 años es adecuada en prevención primaria.

[Escriba aquí]

ABSTRACT

Objectives: To determine possible differences in the incidence of cardiovascular events between dyslipidemic patients older than 75 years treated with statins compared to those who don't take it, in primary prevention.

Material and Method: A retrospective cohort study was conducted in patients older than 75 years with dyslipidemia in a Health Center, between 2005 and 2015. 329 patients (182 in treatment with statins and 147 without lipid-lowering treatment) who met the inclusion criteria (patients older than 75 years, in treatment with statins for at least 3 years or to have not realized any hypolipidemic treatment and in primary prevention) were studied. The study variables were all those considered as a risk factor in the latest cardiovascular risk guidelines, the dependent variable was "cardiovascular event". A descriptive and inferential analysis was carried out for quantitative and qualitative variables, as well as a multivariate analysis using binary logistic regression.

Results: The incidence of cardiovascular events in patients without treatment with statins is 15,93% with CI 95% (11,15-21,80), and 37,42% with CI 95% (29,87-45,45) in those who did take it, ($p < 0.001$), RR 2,35 with IC 95% (1,58-3,48).

Conclusions: There are statistically significant differences with an increase in the incidence of cardiovascular events in patients taking statins, compared to those who do not.

It is posed if nowadays real importance to the numbers of cholesterol in this patient profile is currently being given, as well as whether the prescription of statins in patients older than 75 years is adequate in primary prevention.

[Escriba aquí]

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Evaluación de riesgo cardiovascular. tabla score	6
Tabla 2 Impacto de los cambios de estilo de vida en los niveles de lípidos.	9
Tabla 3 Clasificación de las estatinas según intensidad.	20
Tabla 4 Características farmacocinéticas de las estatinas.....	22
Tabla 5 Estrategia de intervención según riesgo cardiovascular y cifras de ldl.....	48
Tabla 6. Factores predisponentes para miotoxicidad.	50
Tabla 7 Descenso de colesterol ldl según tipo y dosis de estatinas	56
Tabla 8 Equivalencia de diferentes estatinas.	57
Tabla 9 Perfil del paciente en tratamiento con estatinas.	75
Tabla 10 Comparacion de grupos iniciales (estatinas/no estatinas), según variables ...	77
Tabla 11 Incidencia de eventos cardiovasculares según presencia o ausencia de variables	81
Tabla 12 Análisis multivariante: relación factor de riesgo y evento cardiovascular	83

[Escriba aquí]

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura de la estatinas tipo I.....	17
Figura 2 Estructura de las estatinas tipo II	18
Figura 3 Mecanismo de acción de las estatinas	24
Figura 4 Mecanismo de acción de las estatinas en la formación de isoprenoides.....	25
Figura 5 Efecto antioxidante de las estatinas.....	30
Figura 6 Mecanismo antitumoral de estatinas.....	33
Figura 7 Actuación según niveles de creatinquinasa	52
Figura 8 Esquema general de flujo de pacientes.....	70
Figura 9 Frecuencia del sexo	73
Figura 10 Frecuencia de administración de los diferentes tipos de estatinas	78
Figura 11 Incidencia de efectos secundarios y alergias por estatinas.....	79
Figura 12 Incidencia de eventos cardiovasculares	80
Figura 13 Incidencia de evento cardiovascular según tratamiento	82

[Escriba aquí]

ABREVIATURAS

	Covid-19
AIT	Coronavirus-19
Accidente isquémico transitorio	
ALA	DHA
Ácido alfa-linoleico	Ácido docosahexaenoico
ALT	DM
Alanina aminotransferasa	Diabetes Mellitus
AR	DT
Artritis reumatoides	Desviación típica
ARA	
Antagonista de los receptores de la angiotensina	ECA
	Enzima covertedora de angiotensina
AST	ECV
Aspartato aminotransferasa	Evento cardiovascular
AVC	EPA
Accidente cerebrovascular	Ácido eicosapentanoico
	EROs
CETP	Especies reactivas del oxígeno
Proteína de transferencia de éster de colesterol	
CK	FA
Creatinquinasa	Fibrilación auricular
[Escriba aquí]	

FDA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
Food and Drug Administration	
FRTA	IL
Radicales libres del envejecimiento	Interleucina
	IL-17A
HbA1c	Interleucina-17A
Hemoglobina glicosilada	IL-6
HDL	Interleucina-6
Lipoproteína de alta densidad	IMC
HMG-CoA	Índice de masa corporal
Hidroximetilglutaril coenzima A	INR
HMGCR	International normalized ratio
3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa	
HTA	LDL
Hipertensión arterial	Lipoproteína de baja densidad
IAM	MCP-1
Infarto agudo de miocardio	Proteína quimiotáctica de monocitos
IC	NADpH
Intervalo de confianza	Nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato
ictus	NFkB
Infarto cerebral	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las célula B activadas
IECA	

[Escriba aquí]

NYHA

New York Heart Association

SDRA

Síndrome de distrés respiratorio agudo

PCR

Proteína C reactiva

SIRS

Síndrome de respuesta inflamatoria
sistémica

PPAR

Receptores activados por proliferadores de
peroxisomas

SREBP

Sterol regulatory element binding protein

proteína BMP-2

Proteína morfogénica ósea-2

TG

Triglicéridos

RAM

Reacción adversa a medicamentos

TNF

Factor de necrosis tumoral

RANKTL

Ligando de receptor activador para el factor
nuclear Kb

UCI

Unidad de cuidados intensivos

RCV

Riesgo cardiovascular

VIH

Virus de la inmunodeficiencia humana

ROS

Especie reactiva del oxígeno

VSG

Velocidad de sedimentación globular

[Escriba aquí]

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	ENFERMEDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR.	1
1.2	PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.	7
1.3	ESTATINAS	15
1.3.1	HISTORIA.....	15
1.3.2	CLASIFICACIÓN.....	16
1.3.3	FARMACOCINÉTICA:.....	21
1.3.4	MECANISMO DE ACCIÓN.	23
1.4	ESTATINA Y COVID-19	40
1.5	USO CLÍNICO	46
1.6	EFFECTOS ADVERSOS	49
1.7	INTERACCIONES , CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES.....	54
1.8	EFICACIA Y COSTE DE LAS DIFERENTES ESTATINAS.....	56
2	JUSTIFICACIÓN.....	59
3	OBJETIVOS.....	61
4	METODOLOGÍA.....	62
4.1	ÁMBITO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN	62
4.2	TIPO DE ESTUDIO	63
4.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	64
4.4	MUESTRA.....	65
4.5	VARIABLES	66

[Escriba aquí]

4.6	RECOGIDA DE DATOS	69
4.7	ANÁLISIS DE DATOS.....	71
4.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	72
5	<i>RESULTADOS</i>	73
6	<i>DISCUSIÓN</i>	84
7	<i>CONCLUSIONES</i>	99
8	<i>CONCLUSIONES ADICIONALES</i>	100
9	<i>POSIBLES APLICACIONES PRÁCTICAS EN MAYORES DE 75 AÑOS</i>	101
10	<i>TRABAJOS PUBLICADOS</i>	102
11	<i>INFORME SOBRE EL FACTOR DE IMPACTO DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS</i>	111
12	<i>OTRA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA</i>	112
13	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	113

[Escriba aquí]

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

La enfermedad cardiovascular es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas. Es la primera causa de muerte en países occidentales (33% del total de defunciones en España y 38% de Andalucía) ⁽¹⁾. Las causas principales de mortalidad son: cardiopatía isquémica (ángor e infarto agudo de miocardio) y enfermedad cerebrovascular (AVC, accidente isquémico transitorio (AIT) y demencia vascular).

El riesgo cardiovascular, es la probabilidad de sufrir un evento isquémico en cualquier localización en los próximos 10 años, debido a la acumulación de factores de riesgo en un mismo paciente. Se clasifican en ⁽²⁾:

Factores no modificables:

- Edad: el riesgo cardiovascular aumenta con la edad de manera proporcional.
- Sexo: las mujeres tienen menor riesgo cardiovascular que los hombres. En cierto modo se retrasa, es decir, una mujer de 60 años, tiene aproximadamente, el mismo riesgo que un varón de 50.
- Raza: la raza negra, presenta aumento de riesgo cardiovascular, influenciada en gran medida por la predisposición a tener hipertensión arterial (HTA). Algunos estudios, también demuestran ese aumento en raza asiática ⁽³⁾.

-Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz: la historia familiar de eventos cardiovasculares de manera prematura (antes de los 55 años en hombre y de los 65 en mujeres), conlleva un aumento de riesgo cardiovascular. Los escasos estudios existentes, parecen indicar que juegan un papel importante numerosos genes, aunque aún deben ser estudiados con más profundidad. Por ello, el screening de hipercolesterolemia familiar debe ser primordial en las consultas ⁽²⁾.

Factores modificables:

-Hipertensión arterial: en la población adulta española, la prevalencia es de un 35%, incrementándose dicha cifra con la edad. Controlando adecuadamente la hipertensión, se podría prevenir, en un tiempo razonable, el 20% de la mortalidad coronaria y el 24% de la cerebrovascular ⁽²⁾.

-Dislipemia (incluye HDL, LDL y Triglicéridos): existe una fuerte asociación entre aumento de LDL y riesgo cardiovascular de manera dosis-dependiente. Cifras elevadas de LDL, conlleva a situaciones de arterioesclerosis que finalmente, pueden desencadenar eventos cardiovasculares. La función fisiológica de las LDL es el transporte del colesterol hacia los tejidos periféricos. En situación de hipercolesterolemia, se saturan provocando un depósito de colesterol en el espacio subendotelial de las grandes y medianas arterias. Los monocitos circulantes acuden para eliminarlo transformándose en macrófagos cargados de grandes cantidades de colesterol y dando lugar a células espumosas que posteriormente pueden desencadenar un evento cardiovascular al formar placas de ateroma.

El colesterol HDL se encarga del transporte reverso de colesterol, es decir, desde los tejidos periféricos hacia el hígado, evitando su acumulación en el espacio subendotelial y el desarrollo de aterosclerosis. Su aumento, no disminuye el riesgo cardiovascular, pero sí lo aumenta su disminución ⁽²⁾.

Los triglicéridos tienen capacidad de interactuar con la pared vascular, inducir disfunción endotelial y fenómenos de inflamación que desencadenen la formación de placas de ateroma. Así las cifras moderadas conllevan aumento del riesgo cardiovascular, a diferencia de cifras elevadas, cuyo efecto más importante y frecuente, sería una pancreatitis aguda ⁽²⁾.

-Diabetes: los pacientes diabéticos, presentan un aumento de riesgo cardiovascular, tanto por la propia enfermedad, como por los factores de riesgo que le acompañan generalmente. Las guías clínicas, continúan insistiendo en la importancia del control de glucemias y hemoglobina glicosilada para disminuir tanto los eventos cardiovasculares, como la mortalidad ⁽⁴⁾.

-Sobrepeso y obesidad: características que aumentan el riesgo cardiovascular considerablemente; a día de hoy, supone un gran problema de salud pública, hasta el punto de ser considerado como una “pandemia” por algunos autores. Mantener un peso saludable, es esencial para el control de enfermedades cardiovasculares.

-Hábitos alimentarios: la importancia de la dieta mediterránea, quedó reflejada en el estudio PREDIMED ⁽⁵⁾. Disminución de la mortalidad global, o la provocada por cardiopatía coronaria, son solo dos efectos beneficiosos que quedaban reflejados. Un alto consumo de frutas, verduras, cereales, frutos secos o pescado; abundante uso de

aceite de oliva, moderado consumo de pollo , lácteos o vino tinto y bajo consumo de carnes rojas o derivados, son la base de dicha alimentación

-Tabaquismo: Fumar, aumenta hasta en un 50% la mortalidad, y casi la mitad, son causadas por eventos cardiovasculares ⁽²⁾. Se trata de un factor dosis-dependiente, y se incluye todo tipo de tabaco: pipa, cigarros electrónicos...Dejar de fumar, es la mejor terapia costo-efectiva, e incluso a los 6 meses de su cese, disminuye la morbilidad.

-Sedentarismo: Gran factor de riesgo cardiovascular, independiente de la tensión arterial. Realizar ejercicio físico, debe ser siempre tratamiento en todos los paciente. Un mínimo de 30 minutos al día, adaptado a las características del paciente, y con un incremento progresivo tanto en duración como intensidad, sería fundamental ⁽²⁾.

-Factores psico-sociales: el bajo status socioeconómico, stress, ansiedad o depresión, aumenta el riesgo cardiovascular tanto por los propios mecanismo inflamatorios que supone como por los efectos secundarios de los tratamientos requeridos. Además, la adherencia a los tratamientos de cualquier característica, es menor. En el estudio INTERHEART ⁽⁶⁾, se demuestra que dichos factores aumentan el riesgo de infarto agudo de miocardio. Aun así, se desconoce si su screening, podría disminuir los eventos cardiovasculares.

-Presencia de enfermedad autoinmune: este tipo de enfermedad, puede aumentar hasta en 1.5 veces el riesgo cardiovascular. Especialmente, en artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o en psoriasis severas ⁽²⁾.

- Administración de tratamientos con quimioterapia y/o radioterapia: estos fármacos, aumenta el riesgo cardiovascular tanto por los efectos isquémicos que desarrolla como

por la propia cardiotoxicidad que suponen. Algunos como las antraciclinas son irreversibles, y otros parcialmente reversible (trastuzumab).

Todo paciente susceptible de presentar factores de riesgo cardiovascular debe ser evaluado de forma integral. Será un pilar esencial valorarlo, principalmente mediante tabla SCORE ⁽⁷⁾ (tabla 1) al ser capaz de calcular la probabilidad de presentar un evento cardiovascular, en un rango de 10 años. Tabla SCORE, es herramienta válida y recomendada para España por tratarse de un país de bajo riesgo.

Primar el nivel de prevención de forma individualizada, objetivando medidas adecuadas que incluya tanto cambios en estilo de vida, como métodos farmacológicos, es esencial y siguiente paso a valorar en el paciente. Hay suficientes evidencias que muestran como la prevención es efectiva: disminuyendo las conductas de riesgo, podemos disminuir hasta en un 80 % los eventos cardiovasculares ⁽⁷⁾.

1.2 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.

A. ESTILO DE VIDA Y ACTIVIDAD FÍSICA

El papel de la nutrición en el riesgo cardiovascular se ha estudiado extensamente en las últimas décadas. Inicialmente los estudios se basaban en importantes reducciones de grasas en la dieta, pero los resultados fueron decepcionantes ⁽⁸⁾. Posteriormente, se centraron en patrones dietéticos más que en nutrientes individuales ⁽⁹⁾.

El estudio PREDIMED ⁽⁵⁾, demuestra que la dieta mediterránea con mayor consumo de fruta, vegetales, nueces, legumbres, pescados, granos enteros, y aceite de oliva, junto con una menor ingesta de carnes rojas y alimentos de alto contenido en carbohidratos refinados reducen los eventos cardiovasculares hasta una 30% menos en comparación con aquellos que estaban con dieta baja en grasas. Además, influye en la disminución de algunos de sus factores de riesgo como la hipertensión o niveles de LDL.

La guía Europea para el manejo de dislipemia de 2019 evidencia la influencia de los cambios en el estilo de vida en las diferentes lipoproteínas ⁽⁹⁾ (tabla 2): los ácidos grasos saturados son los que mayor impacto en niveles de LDL presenta, mientras que aceites ricos en grasas insaturadas como por ejemplo el de oliva lo reduce ⁽¹⁰⁾; El consumo de fibra disminuye los niveles de triglicéridos, y los carbohidratos refinados lo aumentan al igual que el HDL ⁽¹¹⁾, manteniendo efecto neutral en LDL; por ello, se recomienda un consumo de 45-55% del total de la dieta de carbohidratos (porcentajes más altos o más bajos aumentan la mortalidad) y un 10% de azúcares, limitando el consumo de refrescos.

La reducción del peso corporal así como el ejercicio físico regular ayuda a disminuir los niveles de colesterol total y LDL mínimamente ^(12,13), y con mayor cuantía aumenta HDL y disminuye TG. Se observa que las ventajas del ejercicio físico están relacionada con la cantidad y no con su intensidad ⁽¹⁴⁾.

La reducción del peso , incluso en disminuciones de un 5-10% tiene un impacto beneficioso en otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión y diabetes mellitus ⁽¹⁵⁾.

El alcohol aumenta los niveles de triglicéridos ⁽⁹⁾, por lo que solo se recomienda un consumo moderado en aquellos que no tienen alteración de TG ⁽¹⁶⁾.

El abandono del tabaco tiene claros efectos beneficiosos tanto en el riesgo cardiovascular general como en la mejora de niveles de HDL ^{(9), (17)}.

	MAGNITUD DEL EFECTO	NIVEL DE EVIDENCIA
INTERVENCIÓN DEL ESTILO DE VIDA PARA DISMINUIR EL COLESTEROL TOTAL Y LDL		
EVITAR GRASAS TRANS	++	A
REDUCIR GRASAS SATURADAS	++	A
INCREMENTO DE FIBRA	++	A
REDUCCIÓN DE EXCESO DE PESO CORPORAL	++	A
AUMENTO DE ACTIVIDAD FÍSICA	+	B
INTERVENCIÓN DEL ESTILO DE VIDA PARA REDUCIR TRIGLICERIDOS		
REDUCCIÓN DE EXCESO DE PESO CORPORAL	+	A
REDUCIR CONSUMO DE ALCOHOL	+++	A
INCREMENTO DE ACTIVIDAD FÍSICA	++	A
REDUCIR CARBOHIDRATOS	++	A
REDUCIR MONO Y DISACÁRIDOS	++	B
SUSTITUIR GRASAS SATURADAS CON MONO O POLI-INSATURADAS	+	B
INTERVENCIÓN DEL ESTILO DE VIDA PARA AUMENTAR NIVELES DE HDL		
EVITAR GRASAS TRANS	++	A
AUMENTAR ACTIVIDAD FÍSICA	+++	A
REDUCIR PESO CORPORAL EXCESIVO	++	A
REDUCIR CARBOHIDRATOS Y SUSTITUIRLOS POR GRASAS INSATURADAS	++	A
CONSUMO DE ALCOHOL CON MODERACIÓN	++	B
ABANDONAR TABAQUISMO	+	B

Tabla 2 Impacto de los cambios de estilo de vida en los niveles de lípidos.

B. SUPLEMENTOS DIETÉTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES.

○ FITOESTEROLES Y FITOESTANOLES.

Los fitoesteroles y fitoestanoles, son esteroides de origen vegetal que se encuentran en frutos, semillas, hojas y en casi todos los vegetales conocidos. Presentan una estructura química muy similar a la del colesterol a excepción de una cadena lateral hidrocarbonada con mayor número de carbonos. Esta característica junto con la menor absorción en tracto intestinal (al ser más lipofílicos), parecen ser los responsables de los efectos hipocolesterolémicos atribuidos ⁽¹⁸⁾.

Pueden reducir los niveles de LDL hasta en un 10% (con cierta heterogeneidad entre individuos), mientras que tiene poco o ningún efecto en HDL y TG ⁽⁹⁾. La ingesta de estanoles vegetales recomendada para la reducción del LDL es de 2g/día ⁽¹⁹⁾, pero como la cantidad consumida en vegetales no es suficiente, es posible encontrar cápsulas o comprimidos en farmacias. Incluso, se aconseja consumir alimentos funcionales enriquecidos con esteroides como por ejemplo la leche, al observarse reducción de los niveles de LDL en un 12.5% ⁽²⁰⁾. Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio que analice su efecto sobre la enfermedad cardiovascular.

En la actualidad, dado que los fitoesteroides no presentan efectos adversos importantes (solo posibles diarreas en dosis altas (20 g/día aproximadamente)) ⁽¹⁸⁾, se recomienda su uso en: a) individuos con niveles altos de colesterol y riesgo cardiovascular intermedio o bajo que no califican para farmacoterapia, b) como complemento de terapia farmacológica en pacientes de alto y muy alto riesgo que no alcanzan objetivos con [Escriba aquí]

estatinas o no pueden ser tratados con dichos fármacos y c) adultos o niños mayores de seis años con hipercolesterolemia familiar ⁽²¹⁾.

- ARROZ DE LEVADURA ROJA

Se trata de un pigmento fermentado utilizado en China como colorante alimentario y potenciador del sabor que contiene monacolina K (sustancia con estructura homóloga a lovastatina ⁽²²⁾). Su efecto hipocolesterolémico está relacionado con un mecanismo similar al de la estatina: inhibición de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Son capaces de reducir el colesterol LDL en plasma en aproximadamente 5-25% ya sea solo o en combinación con otros alimentos funcionales ⁽²³⁾ y concretamente hasta un 20% en preparaciones con dosis de 2.5-10 mg de monacolina K al día ⁽⁹⁾. LI Y en un meta-análisis en 2014, refleja que también es capaz de reducir los niveles de colesterol total y TG, pero sin efecto en HDL ⁽²⁴⁾. En comparación con simvastatina no se muestran diferencias estadísticamente significativas, por lo que recomiendan estudios más amplios y con mayor rigor metodológico ⁽²⁵⁾.

En cuanto a efectos secundarios, se observa aumento de alanina transaminasa, aspartato aminotransferasa, creatina quinasa, creatinina y glucosa en sangre en ayunas, sin informarse de efectos secundarios graves ⁽²⁴⁾. En pacientes dislipidémicos con riesgo cardiovascular bajo-moderado, el arroz de levadura roja indujo menor fatiga muscular en comparación con simvastatina ⁽²⁶⁾.

Actualmente, muchas de las formulaciones del mercado, son suplementos alimenticios no estandarizados y no regulados ⁽²⁷⁾. Los suplementos dietéticos de arroz de levadura roja existentes, tienen contenido variable de monacolina K y los datos de seguridad sobre los riesgos potenciales a largo plazo son insuficientes ⁽²²⁾, incluso presentan

derivados de contaminantes en algunos preparados ⁽⁹⁾. En Enero de 2020 se publica un estudio en el que se comparan diferentes suplementos del mercado, obteniendo que de los 31 analizados, el 42% no proporcionaban información en la etiqueta sobre la concentración de monacolínes, y solo el 50% de las formulaciones con una indicación, contenían la cantidad de monacolínes realmente declarada ⁽²⁸⁾.

Se podría considerar como alternativa en personas con elevadas concentraciones de colesterol en plasma que no califican para tratamiento con estatinas, existiendo una clara necesidad de mejorar la regulación de dichos productos ⁽⁹⁾.

- FIBRA DIETÉTICA.

La fibra dietética se ha consumido durante siglos con beneficios conocidos para la salud, sin embargo, existen diversas variedades con diferentes efectos y poca literatura sobre ello ⁽²⁹⁾. Uno de los efectos conocidos es su aporte beneficioso en factores de riesgo cardiovascular, disminuyendo niveles de LDL y TG ⁽³⁰⁾. Los alimentos enriquecidos con fibras o suplementos suelen ser bien tolerados, siendo la dosis necesaria para lograr una reducción de LDL clínicamente relevante (3-5%) entre 3 y 10 g por día según el tipo de fibra ⁽⁹⁾.

- SOJA

La soja ha sido objeto de una extensa investigación para determinar sus posibles efectos hipocolesterolémicos y papel en la prevención del riesgo cardiovascular ⁽³¹⁾. En un reciente meta-análisis, la administración de 25 g al día de proteína de soja durante seis semanas, disminuyó significativamente el colesterol LDL en un 3-4% de los adultos ⁽³²⁾.

Se ha sugerido que el efecto reductor se atribuye al contenido en isoflavonas y fitoestrógenos⁽⁹⁾, (componentes adicionales que pueden mejorar la salud

[Escriba aquí]

cardiovascular mediante mecanismo independientes, y que requiere estudios adicionales para dilucidar esos efectos ⁽³³⁾).

En conclusión, los datos sobre los efectos de la soja son contradictorios y por tanto, la fuerza de recomendación es bastante baja ⁽³⁴⁾.

- POLICOSANOL

Se trata de una mezcla natural de alcoholes alifáticos de cadena larga extraída principalmente de cera de caña de azúcar ⁽⁹⁾. En 1999 se publica un estudio en el que un consumo de 5 y 10 mg al día de policosanol parece reducir los niveles de LDL y aumentar HDL de manera significativa ⁽³⁵⁾, con buena tolerabilidad.

En la actualidad, los estudios demuestran que no tienen efecto significativo en los niveles lipídicos ⁽⁹⁾.

- BERBERINA

Es una sustancia química que se encuentra en numerosas plantas como por ejemplo el bérbero europeo. Existen evidencias de su efecto beneficioso en el control de la glucosa en sangre en pacientes diabéticos tipo II ⁽³⁶⁾, sin embargo su eficacia en el tratamiento de la dislipemia aún no está claro.

La berberina, parece reducir los niveles de LDL y TG en plasma, pero existe una falta de ensayos clínicos aleatorios de alta calidad que aporten mayor validez y abarquen poblaciones más heterogéneas y no solo asiáticos ^{(9), (34)}.

- ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 son una forma de grasa poliinsaturada , que podemos encontrar en el pescado sobre todo de agua fría (atún, salmón, caballa...) , vegetales de hoja verde, nueces y aceites o semillas vegetales. Su consumo se asocia a menor riesgo de muerte cardiovascular . Existen tres tipos principales : ácido alfa-linoleico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). El mayor efecto se visualiza en los niveles de TG, que es capaz de reducirlo en un 30% aproximadamente con un consumo diario de 2-3 g , (siendo ALA el menos influyente) ⁽⁹⁾. Una dosis más alta, puede inducir un aumento de niveles LDL ⁽³⁷⁾.

C. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

En el mercado actual se comercializan diferentes tipos de fármacos hipolipemiantes: secuestradores de ácido biliares o resinas de intercambio iónico, inhibidores selectivos de la absorción intestinal como ezetimiba, fibratos, niacina y estatinas. Dada la importancia de la dislipemia, se están llevando a cabo numerosos estudios clínicos con tratamiento innovadores : inhibidores de PCSK9, Lomitapida, inhibidores de CETP y agonistas PPAR.

De todos los tipos de colesterol, la fracción ligada a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL), es la que claramente más se relaciona con la enfermedad cardiovascular. Por ello, y por presentar evidencia moderada en prevención primaria del riesgo cardiovascular y alta en prevención secundaria confirmado en numerosos estudios, nos centraremos en los fármacos mas eficaces: las estatinas.

1.3 ESTATINAS

1.3.1 HISTORIA

La historia del descubrimiento de las estatinas, se relaciona con el científico japonés Dr. Akira Endo⁽³⁸⁾: tras una larga trayectoria de estudios de investigación sobre hongos y su capacidad bactericida, estuvo trabajando en Nueva York donde pensó que si los hongos pueden producir sustancias contra las bacterias que causan infecciones, quizás no sería demasiado absurdo pensar que podrían producir enzimas para prevenir o modificar el metabolismo del colesterol en humanos. Basado en la historia de Fleming y la penicilina, el Dr. Endo evaluó numerosas muestras de hongos y encontró en varios de ellos actividad inhibitoria de enzimas relacionadas con el colesterol, pero que provocaba graves efectos secundarios en riñones. En 1972, logra aislar a partir de otro hongo (*Penicillium citrinum* Pen-51), un inhibidor de la síntesis de colesterol que denominó compactin y que pasaría a ser la primera estatina de la historia. Tras las primeras pruebas clínicas del compactin, en 1980 se paralizan por el hallazgo de linfoma en perros (con dosis 200 veces superior a la administrada a un humano). En 1978, el Dr. Endo aisló otro inhibidor de la reductasa a partir del hongo *Monascus ruber*, al que denominó monacolin K, así como la compañía farmacéutica Merck el mevinolin a partir del hongo *Aspergillus terreus* (ambos la misma sustancia que sería comercializada en 1987 : lovastatina). Desde entonces se han comercializado en el mercado numerosas estatinas, quedando actualmente 7 en uso.

1.3.2 CLASIFICACIÓN

Las estatinas se pueden clasificar según su origen y estructura en dos grupos : naturales o derivadas de hongos o tipo I (lovastatina, simvastatina, pravastatina) y las estatinas completamente sintéticas o tipo II (fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina) ⁽³⁹⁾. Todas las tipo 1, poseen mayor porción policétida que las de tipo II; poseen en común el anillo hexahidronafteleno pero difieren por la posición de los metilos sobre el anillo y la cadena lateral. Las estatinas tipo II, son de magnitud molecular más grandes que las naturales y tienen en común una cadena lateral fluorofenil, un grupo metiletil y un ácido heptenoico. En la figura 1 y 2, se puede visualizar las diferencias estructurales de cada una de las estatinas existentes en el mercado ⁽⁴⁰⁾.

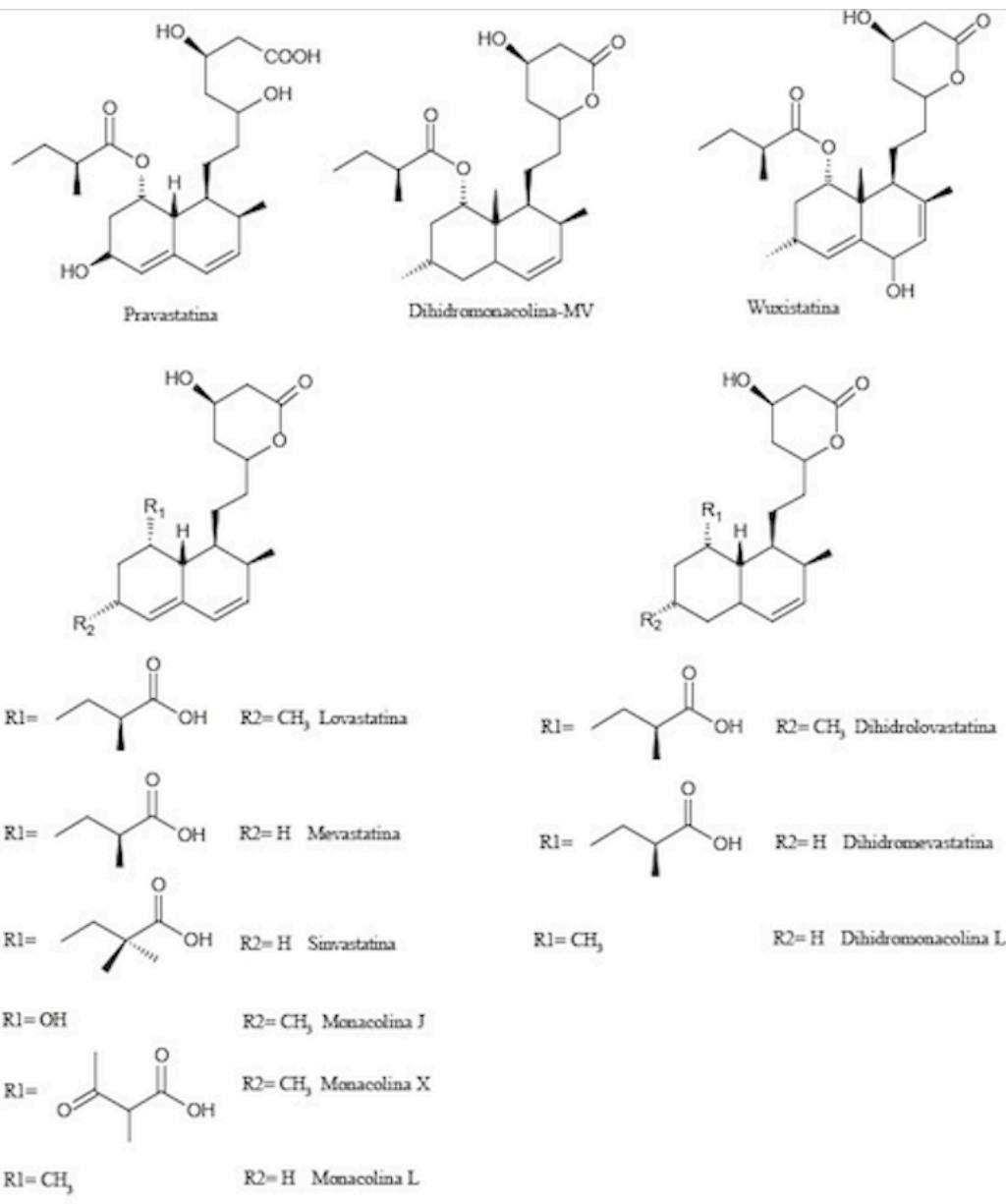


Figura 1 Estructura de la estatinas tipo I

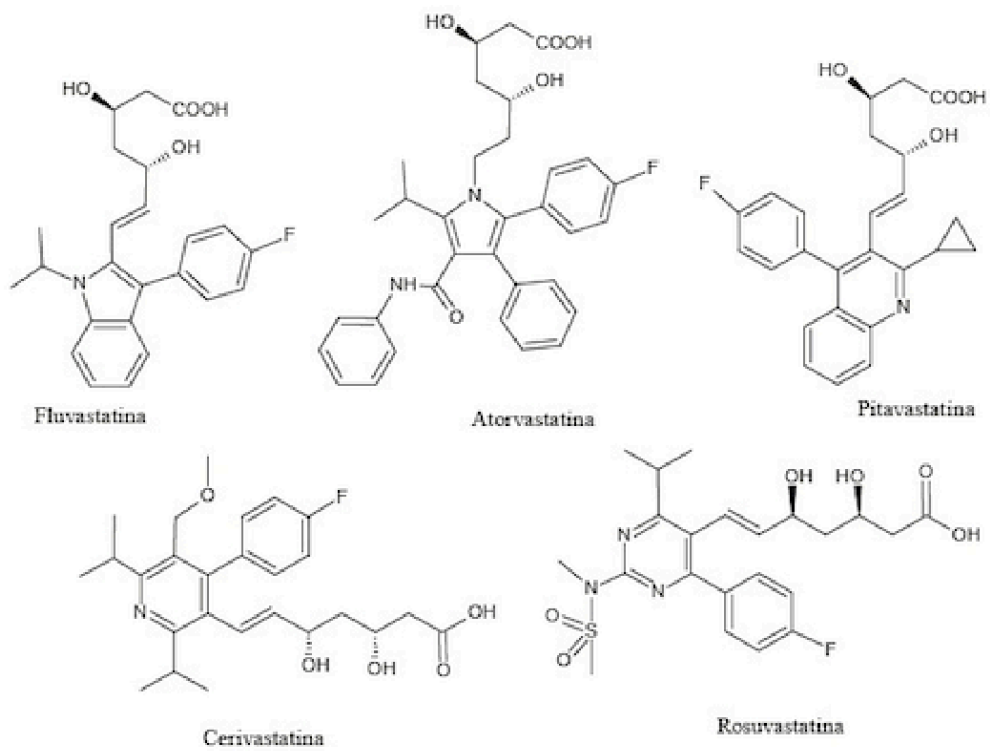


Figura 2 Estructura de las estatinas tipo II

En 2010, tras un meta-análisis realizado por expertos en el que se analiza la reducción de LDL según tipo y dosis de estatinas, se expone una clasificación según la intensidad

⁽³⁾ (Tabla 3):

- Estatinas de alta intensidad (reducen LDL aproximadamente mayor o igual al 50%).
- Estatina de moderada intensidad (reduce LDL entre un 30-50% aproximadamente).
- Estatina de baja intensidad (reduce el LDL menos del 30%).

TERAPIA DE BAJA INTENSIDAD	TERAPIA DE MODERADA INTENSIDAD	TERAPIA DE ALTA INTENSIDAD
DESCENSO DE LDL <30%	DESCENSO DE LDL DE 30 A 50%	DESCENSO DE LDL ≥50%
SIMVASTATINA 10 MG	ATORVASTATINA 10-30 MG	ATORVASTATINA 40-80 MG
PRAVASTATINA 10-20 MG	SIMVASTATINA 20-40 MG	ROSUVASTATINA 20-40 MG
LOVASTATINA 20 MG	PRAVASTATINA 40-80 MG	
PITAVASTATINA 1 MG	LOVASTATINA 40 MG	
FLUVASTATINA 20-40 MG	FLUVASTATINA 80 MG	
	PITAVASTATINA 2-4 MG	
	ROSUVASTATINA 5-10 MG	

Tabla 3 Clasificación de las estatinas según intensidad.

1.3.3 FARMACOCINÉTICA:

Las estatinas son absorbidas rápidamente alcanzando concentraciones máximas plasmáticas a las 4 horas. Exceptuando lovastatina y simvastatina que deben ser hidrolizadas, todas son administradas como forma activa. El tiempo de vida media suele ser 2-3 horas, mientras que atorvastatina se encuentra en un rango de 14-20 horas . Con respecto a la distribución, todas se unen fuertemente a proteínas como albúmina, y son metabolizadas en hígado principalmente mediante el citocromo P450. Pravastatina por presentar baja unión a proteínas, tiene múltiples pasos metabólicos. La excreción es fundamentalmente mediante bilis en las heces y mínimamente por la orina a excepción de pravastatina y rosuvastatina ⁽⁴⁰⁾.

La penetración de las estatinas en las células varía según su capacidad lipofílica, por ejemplo: atorvastatina, simvastatina y fluvastatina, pueden penetrar la membrana celular con efectos en el núcleo mientras que pravastatina no (Tabla 4) ⁽⁴¹⁾.

Dada sus características farmacocinéticas, y teniendo en cuenta que la actividad HMG-CoA reductasa hepática y biosíntesis del colesterol es mayor en las noches, la administración de estatinas en general, debe ser en la cena o antes de dormir. Su efecto hipocolesterolémico no se influye por la ingesta de alimentos.

	ATOR	FLUV	LOV	PRAVA	SIMVA	PITA	ROSU
BIODISPONIBILIDAD %	12	24	5	18	5	80	20
SOLUBILIDAD	LIPOSOLUBLE	LIPOSOLUBLE	LIPOSOLUBLE	HIDROSOLUBLE	LIPOSOLUBLE	LIPOSOLUBLE	HIDROSOLUBLE
EFFECTO DE LA COMIDA	BIODISPONIBILIDAD ↓	BIODISPONIBILIDAD ↓	BIODISPONIBILIDAD ↓	BIODISPONIBILIDAD ↓	NO AFECTA	DESCONOCIDO	NO AFECTA
ENLACE A PROTEINAS %	98	>98	>95	50	95-98	96	90
METABOLITOS ACTIVOS	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	MÍNIMO	MÍNIMO
PRINCIPAL VÍA METABÓLICA	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CONJUGACIÓN	CYP3A4	LIMITADO	CYP2C9(LIMITADO)
VIDA MEDIA	11-14	<1	2-4	1-3	2-3	11	5

Tabla 4 Características farmacocinéticas de las estatinas

[Escriba aquí]

1.3.4 MECANISMO DE ACCIÓN.

1.3.4.1 FISIOPATOLOGÍA.

El mecanismo de acción principal de las estatinas, es la inhibición competitiva, parcial y reversible de la enzima hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), enzima implicada en la síntesis de ácido mevalónico y precursora del metabolismo del colesterol en el hígado . Como se puede observar en la figura 3 ⁽³⁾ , al bloquearse la síntesis hepática del colesterol, se activan proteínas reguladoras SREBP que aumentan la transcripción de proteínas y con ello el gen receptor de LDL y la expresión de receptores funcionales de LDL.

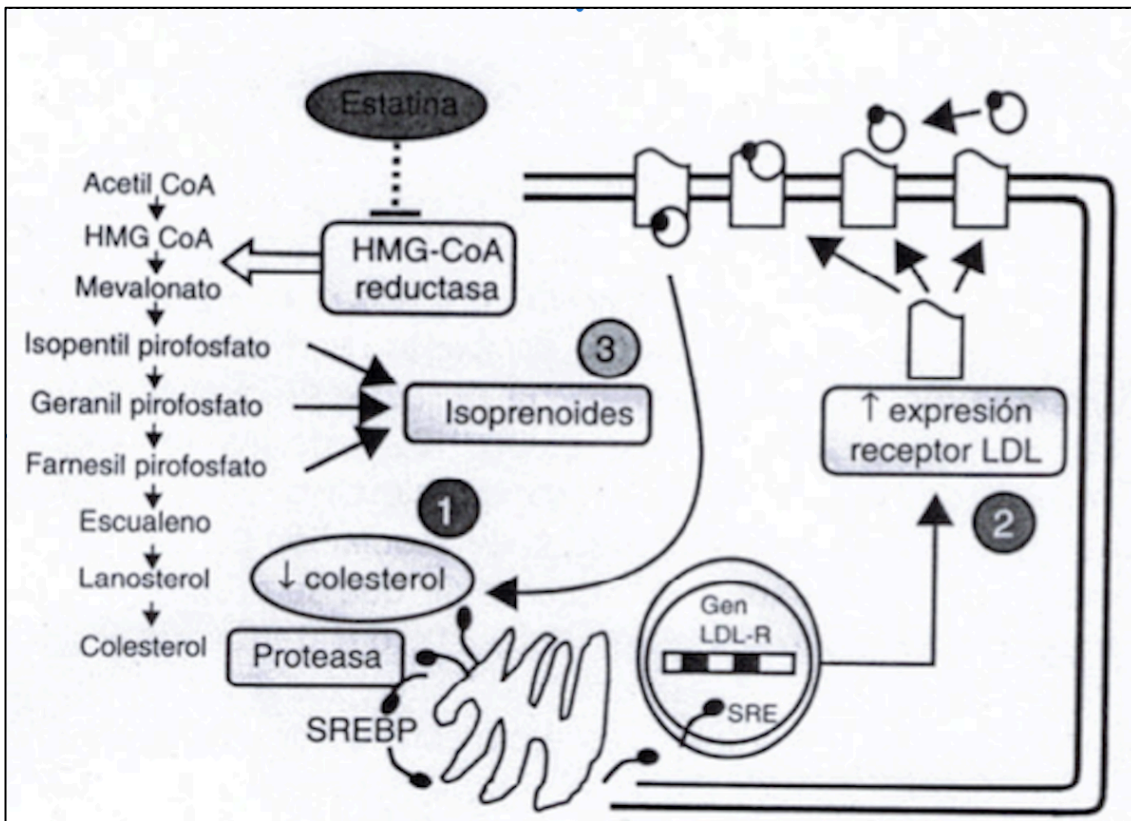


Figura 3 Mecanismo de acción de las estatinas

Las estatinas parecen tener otras propiedades cardiovasculares beneficiosas conocidas como “pleotrópicas” y que se relacionan principalmente con la inflamación, la función endotelial y la trombosis. En la figura 4 ⁽³⁾, se aprecia como inhiben la formación de isoprenoides limitando la actividad proinflamatoria de NFκB e interfiriendo en una actividad fisiológica relacionada con procesos patológicos de la enfermedad ateromatosa.

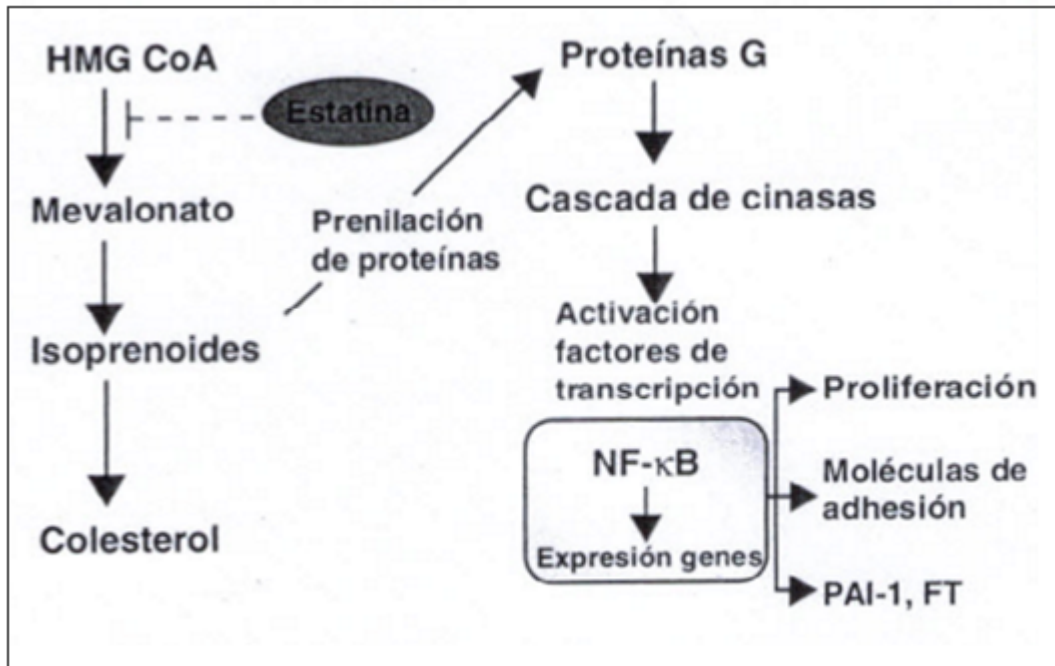


Figura 4 Mecanismo de acción de las estatinas en la formación de isoprenoides

Un efecto importante de este tipo de fármacos se lleva a cabo en la célula muscular lisa, que dependerá de presentar buena liposolubilidad (tabla 4); tras la penetración en dichas células, inhibe su proliferación y la migración inducida por el factor de crecimiento plaquetario (dos mecanismos fundamentales en la génesis de la placa ateromatosa) ⁽⁴¹⁾.

Otro efecto interesante, es la respuesta vasodilatadora mediante una amplia gama de mecanismos que aumenta la producción y disponibilidad del óxido nítrico en la célula endotelial, mejorando su función e interfiriendo una vez más en el proceso patológico de la arterioesclerosis ⁽⁴¹⁾. Además, al reducir el colesterol LDL, disminuye los niveles de cavergolina -1 (inhibidor del óxido nítrico endotelial).

Las estatinas son capaces de activar la trombomodulina , que es un anticoagulante natural con efectos antitrombóticos, antiinflamatorios y antiadhesivos.

[Escriba aquí]

En definitiva, los efectos pleotrópicos de las estatinas abarcan: equilibrio hemostático, alteración de la función endotelial, y protección de la pared arterial mediante inhibición de placa de ateroma.

1.3.4.2 EFECTOS FARMACOLÓGICOS.

- Efecto hipocolesterolémico:

El principal efecto de las estatinas es la reducción del LDL, que dependerá de la dosis y tipo de fármaco. Una terapia de alta densidad reduce LDL en más de un 50%, la moderada entre 30-50% y aquella de baja intensidad, menos de un 30%. Además, modifican la composición de las LDL, (incrementando su tamaño y disminuyendo su densidad), aumentan la resistencia a la oxidación y descienden el porcentaje de LDL electronegativas en plasma, desencadenando reducción de su potencial aterogénico⁽⁴²⁾.

Generalmente, reducen los niveles de TG en un 10-20%, sobre todo las estatinas más potentes y probablemente por un vía independiente a la del receptor LDL; respecto a niveles de HDL, es capaz de aumentarlo entre 1-10% (9). Ambos parámetros se relacionan con los valores basales de TG: a mayor concentración, mayor es su reducción y mayor es el ascenso del colesterol HDL, influido también con la dosis y tipo de estatina empleada⁽⁴²⁾.

Su efectividad como agente hipocolesterolémico y buena tolerabilidad con pocos efectos secundarios en relación a otros fármacos, hace que en la actualidad sea el fármaco más usado.

- Efecto antiinflamatorio e inmunomodulador:

En 2002, François Mach descubrió por primera vez los efectos inmunomoduladores de las estatinas. Se presentó el potencial impacto terapéutico en enfermedades autoinmunes mediadas por linfocitos Th1 (esclerosis múltiple, artritis reumatoide, lupus

eritematoso sistémico, psoriasis y diabetes mellitus tipo 1) ⁽⁴³⁾. En 2018, tras una revisión sistémica y un meta-análisis de 15 ensayos, se observó que tras la toma de atorvastatina durante 12 semanas, tanto la proteína C reactiva como velocidad de sedimentación globular (ambos parámetros inflamatorios) en pacientes con artritis reumatoide (AR), disminuía ⁽⁴⁴⁾. Dada la mejoría clínica que parece presentar los pacientes con AR que usan estatinas, recientemente se ha intentado analizar su posible mecanismo inmunomodulador: tras la administración de atorvastatina en diferentes concentraciones, se observó una reducción significativa de IL-17A, TNF E IL-6 en aquellos pacientes con enfermedad más grave y sensibles a tratamientos corticoideos ⁽⁴⁵⁾.

En cuanto al riesgo de AR, pudiera ser menor en pacientes que toman estatinas, pero dado que la evidencia de los estudios existentes son bajas, se necesitan futuros estudios observacionales para dilucidar su impacto ⁽⁴⁶⁾.

- Actividad antioxidante:

Los efectos antioxidantes (que pudieran ser causa de los beneficios en pacientes con lípidos normales), se encuentran relacionados con la modulación del estrés oxidativo ^{(47), (48)}(figura 5):

Reducción de la generación de especies reactivas del oxígeno(EROs) por NADpH oxidasa vascular. Las estatinas reducen la expresión y actividad de dicha enzima desencadenando una disminución de oxígeno a nivel vascular. Este efecto tiene mayor evidencia si el nivel basal de la actividad enzimática se eleva como sucede en situaciones de hiperlipidemia, diabetes, aterosclerosis e hipertensión arterial.

Inhibición de la peroxidación lipídica evitando la formación de LDL oxidado. La fluvastatina decrece la susceptibilidad de LDL a la oxidación y previene el aumento de producción de superóxido ⁽⁴³⁾, así como lovastatina y simvastatina también muestra una acción significativa en la inhibición de la peroxidación lipídica con la consecuente actividad antioxidante ⁽⁴⁹⁾.

Disminución de la expresión del receptor ECA y angiotensina I inhibiendo la generación de EROs inducida por angiotensina II y fagocitos. Diversos estudios sugieren que las estatinas son capaces de atenuar la actividad del sistema renina-angiotensina, por ejemplo fluvastatina reduce la actividad de ECA en la aorta, aunque pudiera atribuirse a la disminución de lípidos .

Aumento de la síntesis vascular de óxido nítrico mediante la inhibición de la proteína G denominada Rho ⁽⁴¹⁾.

Inhibición de endotelina-1 (importante vasoconstrictor endotelial) mejorando la perfusión. Tras la administración de fluvastatina a dosis de 40-80 mg/día durante 6-12 semanas se incrementó la perfusión miocárdica en segmentos isquémicos de pacientes hipercolesterolémicos con dificultad para la perfusión miocárdica ⁽⁵⁰⁾. En sujetos con hipercolesterolemia moderada, 20 mg de simvastatina durante 4 semanas mejoró el flujo sanguíneo braquial ⁽⁵¹⁾. Un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas hipercolesterolémicas, encontró mejoría de la vasoreactividad de la arteria braquial tras 10mg/día de atorvastatina, (aunque sin poder establecer si dicha mejoría es atribuible a la reducción del colesterol o a efecto directo) ⁽⁵²⁾.

Aumento de actividad de la enzima superóxido dismutasa endotelial y disminución de la actividad de la xantina-oxidasa. Atorvastatina, es capaz de reducir la actividad de xantina oxidasa, mejorando la función endotelial en pacientes con insuficiencia cardiaca ⁽⁵³⁾. Recientemente, un estudio en ratas, ha mostrado el aumento de supervivencia de colgajos de piel al administrar pravastatina, y promover la elevación de proteínas antioxidantes como superóxido dismutasa 1 ⁽⁵⁴⁾.

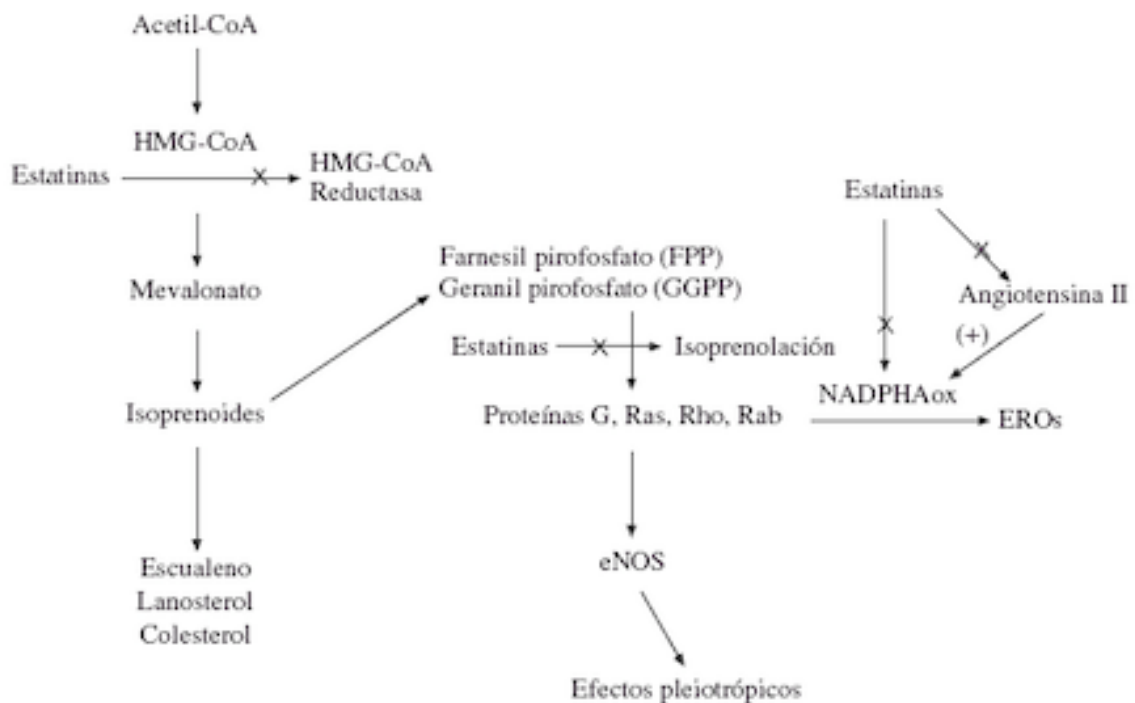


Figura 5 Efecto antioxidante de las estatinas

- Estatina y cáncer:

Inicialmente hubo preocupación por la posible asociación de las estatinas con mayor incidencia de cáncer. Sin embargo, los estudios que lo sugerían eran ensayos controlados aleatorios sin grupo control con placebo, por lo que Kim MK et al. en 2017

realizó un meta-análisis de ensayos aleatorios, doble ciego controlado con placebo. Concluyó que no hay asociación entre el uso de estatinas y riesgo de cáncer ⁽⁵⁵⁾.

En la actualidad, y probablemente partiendo del concepto “obesidad como factor de riesgo para el cáncer y en consecuencia, colesterol alto”, existen datos de que las estatinas pueden tener efecto antitumoral. Generan pro-apoptosis, inhibición en el crecimiento y respuesta de la diferenciación de células neoplásicas de diversos orígenes, identificándose varias vías celulares para desencadenar estos efectos antitumorales ⁽⁴³⁾ ⁽⁵⁶⁾(figura 6). Incluso, parece influir en la mortalidad por cáncer (aquellos usuarios que toman estatinas antes del diagnóstico, tienen un 15% menos de probabilidad de morir respecto a los que no ⁽⁵⁷⁾). Un estudio poblacional en mayores de 66 años diagnosticados de linfoma difuso de células B grandes, encontró un aumento de supervivencia en pacientes con exposición a estatinas antes de la quimio-inmunoterapia ⁽⁵⁸⁾.

El papel anticancerígeno de las estatinas se establece en diferentes tipos de tumores. Simvastatina y fluvastatina mostraron efectos antiproliferativos e inducción de la apoptosis de las células del carcinoma hepatocelular, mejorando el pronóstico de estos pacientes ⁽⁵⁹⁾. Los estudios sugieren una reducción del cáncer de páncreas en un 30% ⁽⁶⁰⁾. Con respecto al cáncer de mama o colorrectal, los beneficios de las estatinas parecen estar relacionados con la reducción de recurrencia, pero no en su incidencia ⁽⁶¹⁾. Todas las estatinas (sobre todo lipofílicas), reducen la mortalidad en la mayoría de los distintos tipos de cáncer.

Recientemente, se ha realizado un estudio sobre el uso de atorvastatina tópica al 1% como prevención de la toxicidad cutánea en paciente que reciben radioterapia para el

cáncer de mama, reduciéndose significativamente el prurito, edema mamario y dolor (62).

Aunque todo parece apuntar que las estatinas tienen un potencial preventivo y/o terapéutico en el cáncer, se necesitan estudios de alta calidad que lo confirmen.

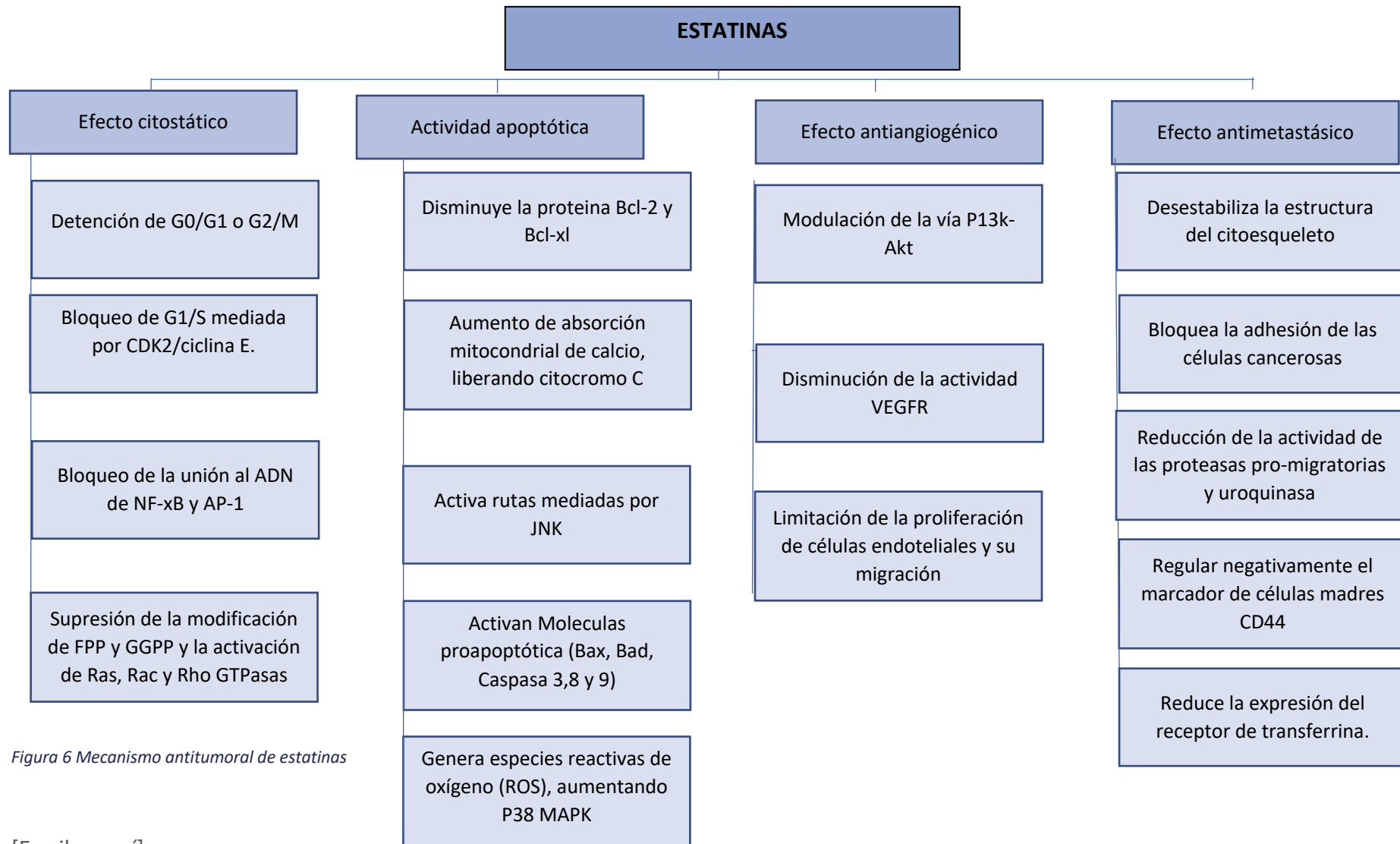


Figura 6 Mecanismo antitumoral de estatinas

[Escriba aquí]

- Efecto en el metabolismo óseo:

El posible efecto beneficioso de las estatinas en el metabolismo óseo aún es controvertido, a pesar de haber pasado más de una década desde la aparición de las primeras evidencias experimentales. Mundy G et al. en 1999 mostraba por primera vez que estos fármacos eran capaces de incrementar los índices y marcadores de formación ósea tanto in vitro como en roedores. Se asociaba a mayor expresión del gen de la proteína BMP-2 y factor de crecimiento fibroblástico (estimulantes del metabolismo óseo) en células óseas⁽⁶³⁾. Sin embargo, la aplicación en humanos presenta resultados contradictorios. Los mecanismos que se proponen para justificar el efecto positivo sobre la formación ósea son⁽⁶⁴⁾:

Promoción de osteogénesis ligada a mecanismos de prenilación de ciertas proteínas: La inhibición de HMG-CoA reductasa, disminuye la formación de mevalonato y con ello farnesil y geranyl-pirofosfato, (compuestos esenciales para la prenilación de proteínas G monoméricas), dando lugar a un aumento de la actividad osteoblástica.

Supresión de la apoptosis de los osteoblastos al aumentar la expresión de proteína Smad3 .

Inhibición de la osteoclastogénesis, el cual parece tener conexión con la vía de señalización de la osteoprotegerina y/o interferencia en la formación del citoesqueleto osteoclastico debido a la deficiente prenilación de proteínas. La administración de atorvastatina 40 mg/día durante 3 meses aumenta los niveles séricos de osteoprotegerina, así como una reducción en las células osteoprogenitoras circulantes

y expresión de RANKTL en las células T, sugiriendo posibles efectos protectores en el eje hueso-vascular ⁽⁶⁵⁾.

El estudio internacional Júpiter en 2015, concluía que el uso de rosuvastatina, no reduce el riesgo de fracturas en hombres mayores de 50 años y mujeres de 60 años con niveles basales de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (biomarcador inflamatorio) ⁽⁶⁶⁾; similar resultado al encontrado en población no osteoporótica ⁽⁶⁷⁾. Por el contrario, un meta-análisis reciente sugiere que las estatinas disminuyen el riesgo de fractura generales y de cadera, aumentando la densidad ósea mineral en cadera y lumbar ⁽⁶⁸⁾, (resultados opuestos a numerosos estudios que muestran no existir mejoría en la densidad ósea).

Por todo ello, los autores consideran que dado los resultados ambiguos existentes, no hay una base sólida para recomendar la administración de estatinas en el tratamiento/prevención de osteoporosis.

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):

El SIRS es una entidad clínica producida por una inflamación generalizada como respuesta a una infección. Esta “hiperactividad” del sistema inmune, puede provocar daños en los tejidos y órganos, así como una elevada morbimortalidad al desencadenar sepsis. Estudios en animales, sobre todo ratones, sugieren que la administración de estatinas es capaz de reducir la mortalidad, y mejorar la supervivencia promoviendo la inmunomodulación ⁽⁴³⁾. Un aumento del número de linfocitos T, plaquetas, citocinas inflamatorias como IL-6 o MCP-1, neutrófilos y reducción de procoagulantes parecen ser la causa ^{(69), (70)}. En humanos, los datos están limitados.

La mortalidad por todas las causas en pacientes adultos con sepsis (incluido subgrupo con sepsis grave), no parece reducirse ante la administración de estatinas ⁽⁷¹⁾. Existen estudios realizados con atorvastatina, en los que sí sugiere prevenir la progresión de la sepsis y mejor supervivencia ^{(72), (73)}. Rosuvastatina, no parece demostrar esos resultados ⁽⁷⁴⁾.

En pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad con sepsis, la administración de simvastatina a dosis altas y como terapia adyuvante mejora la supervivencia ⁽⁷⁵⁾. En aquellas infecciones cuyo origen es pancreatitis grave también parece influirse ante estos fármacos; las estatinas sugieren disminuir hasta en un 50% el riesgo de padecer pancreatitis moderadas-severas y un 33% las complicaciones locales ⁽⁷⁶⁾.

Analizando por grupo de pacientes, en diabéticos tipo II con sepsis, el uso de estatinas se asocia a una presentación de la enfermedad más leve y con menor mortalidad ⁽⁷⁷⁾.

Recientemente se ha realizado un estudio de cohorte a nivel nacional en Taiwán sobre el posible efecto de las estatinas a largo plazo en pacientes que han sobrevivido a la sepsis ⁽⁷⁸⁾: considerando eventos cardiovasculares e infecciones recurrentes como las principales causas de muerte en este perfil de paciente, observan mayor tasas de supervivencia a largo plazo post-sepsis.

- Estatinas y Alzheimer:

La demencia es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, siendo la enfermedad de Alzheimer la más común. Es una enfermedad multifactorial y la hipercolesterolemia entre otros, un factor de riesgo. La relación colesterol y enfermedad de Alzheimer, ha sido muy investigada en los últimos tiempos; los estudios indican mayor riesgo en pacientes con valores altos de colesterol en mediana edad y primeras etapas del envejecimiento, sin embargo presenta un efecto protector en pacientes de edad avanzada ^{(79) (80) (81)}. Incluso, el colesterol bajo en la vejez se asocia a deterioro cognitivo ⁽⁸²⁾.

Los estudios observacionales informan de efectos beneficiosos de las estatinas en la prevención del Alzheimer mientras que los ensayos clínicos de control aleatorios ,(quizás influido por el sesgo de indicación),no lo respaldan ^{(79), (83)}. Por ello, en la actualidad no se pueden sacar conclusiones definitivas.

- Efecto antiretroviral en paciente con VIH:

Los pacientes con VIH presentan un aumento de enfermedad cardiovascular, por lo que el uso de estatinas para la reducción de niveles de lípidos está muy extendido. Real et al., (2004) demostró que estos fármacos pueden ser capaces de actuar como antiretroviral, impidiendo la replicación del virus en la célula con solo un mes de tratamiento⁽⁸⁴⁾. Dado que intervienen en el proceso de prenilación de algunas proteínas como por ejemplo Rho, pudiera ser mecanismo para inhibir la entrada del virus y replicación celular⁽⁸⁵⁾. La combinación de Rosuvastatina con terapia antiretroviral, resultó una disminución sostenida de la activación de células T CD8⁽⁸⁶⁾. En la misma línea, atorvastatina redujo la activación y el agotamiento inmunitario de las células T entre los adultos tratados con terapia antirretroviral combinada⁽⁸⁷⁾.

- Otros efectos⁽⁴⁸⁾:

Existen otros posibles efectos de las estatinas pero con información muy escasa.

Se ha propuesto que estos fármacos son capaces de inhibir el sistema endocannabinoide, disminuyendo el apetito y reduciendo el peso e índice de masa corporal .

Se ha determinado que la inflamación asociada a la proteína C reactiva y el sistema renina-angiotensina-aldosterona son componentes implicados en el origen de la fibrilación auricular (FA)⁽⁸⁸⁾. Por ello, ante las propiedades anti-inflamatorias y antioxidante de las estatinas, se han realizado estudios en los que se revela su posible eficacia en el cese de la FA. Atorvastatina y simvastatina son ejemplo de ello^{(89), (90)}. Las últimas investigaciones hacen hincapié en su efecto preventivo ante recurrencias de arritmia pero tras cirugías cardíacas o enfermedad coronaria^{(91), (92)}.

[Escriba aquí]

Finalmente, el uso de estatinas como posible antihipertensivo aún no se puede confirmar. Existen escasos estudios, con resultados ambiguos y muy pocos que analicen de manera específica el efecto hipotensor independientemente de los niveles lipídicos.

1.4 ESTATINA Y COVID-19

Actualmente vivimos una pandemia por coronavirus 19 (Covid-19), caracterizada por una alta tasa y facilidad de contagio, presencia de manifestaciones clínicas graves y elevada mortalidad. Un virus que no entiende de edades, raza ni fronteras desafiando a todos los sistemas sanitarios a nivel mundial. No existe tratamiento curativo y la carrera entre países por encontrar una vacuna eficaz y “rápida”, es uno de los temas de mayor interés en la actualidad. Por ello, la prevención de exposición al virus (distancia social, uso de mascarilla, lavado de manos frecuente...), es la mayor y única estrategia a día de hoy.

Covid-19 es un virus de ARN de sentido positivo monocatenario con una envuelta lipídica. Sus síntomas principales y más característicos son fiebre, tos, disnea, pérdida total del gusto u olfato... pero puede manifestarse con mucha variabilidad, incluso de manera asintomática. La principal causa de muerte y manifestación clínica más grave que se puede encontrar es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA); su causa, una respuesta inflamatoria exagerada acompañada de liberación de citocinas proinflamatorias como IL y TNF.

En su patogenia, interviene la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); un receptor que se expresa en gran medida en pulmones, corazón, tracto gastrointestinal y los riñones formando parte de una balsa lipídica, que parece ser clave en la infección por Covid-19. Esta balsa lipídica (rica en colesterol, glucoesfingolípidos y fosfolípidos) que las células epiteliales presentan en su membrana plasmática, desempeña un papel importante en la entrada del virus en la célula huésped, al facilitar la interacción entre

la proteína S y el receptor ACE2; tras ello se produce una replicación viral celular y posterior proceso de exocitosis.

Se ha planteado la hipótesis de que los coronavirus, además, aprovechan una vía autofágica induciendo la acumulación de vacuolas autofágicas para obtener mayor disponibilidad de membrana y poder replicarse ⁽⁹³⁾. Fármacos como cloroquina o hidroxicloroquina son capaces de inhibir la autofagia pero aún no está claro su utilidad, ni tampoco datos que sustenten su uso.

El colesterol es clave para mantener la arquitectura de la balsa, por lo que las estatinas al reducirlo, pueden interferir en la unión viral ⁽⁹⁴⁾. Es más, existen estudios ^{(95), (96)} (realizados en otros tipos de coronavirus) donde se demuestra que el agotamiento de la masa lipídica de la membrana plasmática del componente de colesterol, evitará la entrada de células a pesar de la unión normal del virus.

Los niveles de colesterol total en pacientes ingresados con Covid-19 es variable. Un estudio ⁽⁹⁷⁾ mostró que los pacientes ingresados presentaban niveles de CT y LDL muy disminuidos (25% y 41% menos que las cifras medias de adultos sanos a esas edad), sin estar claro que estos cambios estuvieran relacionados con la fusión y entrada de la célula huésped-viral. Wei,X et al ⁽⁹⁸⁾ confirmaba la existencia de hipolipidemia en pacientes con COVID-19, acentuados en aquellos de mayor gravedad y relacionándose inversamente con la proteína C reactiva e IL-6.

Inicialmente, dado los niveles de colesterol tan bajos, se especuló que las estatinas deberían retirarse en pacientes con Covid-19 pero posteriormente y tras las últimas evidencias se sugiere un efecto beneficioso de su uso ⁽⁹⁹⁾.

Gordon,D ⁽⁹⁵⁾ hace hincapié en la correlación de niveles de colesterol y mortalidad, justificando la siguientes hipótesis: los niños tienen baja mortalidad al presentar niveles bajos de colesterol al igual que la población Asiática al tener una tasa de obesidad menor, mientras que la población en Europa o Brasil es similar a la de EE.UU con mayor prevalencia de obesidad y en consecuencia, niveles de colesterol más alto en balsa de lípidos.

La afinidad de COVID-19 por los receptores ECA2 presentes en el corazón, podrían justificar las lesiones miocárdicas descubiertas en autopsia de pacientes fallecidos por COVID-19 y a la que numerosas investigaciones apuntan, aunque existan otros argumentos adicionales.

Este virus, provoca “una tormenta de citocinas” y estado inflamatorio que pudiera desencadenar alteraciones miocárdicas ⁽¹⁰⁰⁾ (un mecanismo ya observado en otros virus como por ejemplo SARS-CoV o síndrome respiratorio de Oriente Medio).

En los estados inflamatorios por cualquier causa, existen parámetros analíticos (PCR,VSG, IL etc) que se alteran y pueden ser de ayuda tanto en diagnóstico como seguimiento de los pacientes. En el caso de infección por Covid-19, marcadores inflamatorios como Proteina C reactiva y la IL-6 son utilizados como predictores de la gravedad y mortalidad ⁽¹⁰¹⁾. Los niveles de IL-6 se elevan claramente en aquellos no sobrevivientes aumentando con el deterioro de la enfermedad y por tanto, observándose con mayor frecuencia en los casos graves ⁽¹⁰²⁾. A raíz de un estudio ⁽¹⁰³⁾ realizado en Agosto de 2019 sobre el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA),

y el uso de rosuvastatina 20 mg/diarios, existen autores⁽¹⁰⁴⁾ preocupados por el posible aumento de mortalidad ligada a elevación de IL-18.

Además, dicho estado hiperinflamatorio puede exacerbar su actividad dentro de placas ateroscleróticas, aportar mayor inestabilidad y causar disfunción endotelial resultando complicaciones aterotrombóticas y con ello isquemia y lesiones cardiacas⁽⁹⁴⁾.

Los fallecidos por Covid-19 muestran niveles significativamente más altos de dímero D, producto de degradación de fibrina (FDP) y alteraciones en la protrombina y tromboplastina parcial activada, desarrollándose en el 71,4% de los casos una coagulación intravascular diseminada (CID)⁽¹⁰⁵⁾. Un bajo recuento de plaquetas en estos pacientes, también se asocia a un riesgo cinco veces mayor de enfermedad grave y mortalidad⁽¹⁰⁶⁾.

En este contexto, se puede plantear que las estatinas por sus efectos pleiotrópicos (anti-inflamatorios, inmunomoduladores y antitrombóticos) podrían ser eficaces.

Zhang, X et al⁽¹⁰⁷⁾ realizó una investigación retrospectiva en 13.981 pacientes con Covid-19 en Hubei, encontrándose que el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 28 días fue menor en aquellos que tomaban estatinas (5,2% frente al 9,4% que no las tomaban); además, añadían que los niveles de PCR e IL-6 fueron más bajos durante toda la hospitalización. Un meta-análisis⁽¹⁰⁸⁾ muy reciente donde se incluyó 4 estudios de buena calidad, (excepto uno que presentaba nivel moderado), con 8.990 pacientes con COVID-19 reveló un riesgo significativamente reducido de enfermedad mortal o grave con el uso de estatinas; sus propios autores indican que dado el tamaño grande de la muestra, y el ajuste realizado de factores confusionales, los hallazgos descritos pueden

considerarse confiables. Según un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Rodríguez, G et al ⁽¹⁰⁹⁾ en pacientes ingresados en UCI, los usuarios con atorvastatina tienen menos probabilidad de una progresión rápida a la muerte en comparación con aquellos que no la toman, (aunque en el propio artículo instan a tomar con precaución dichos datos al tratarse de un estudio observacional).

Otro estudio ⁽¹¹⁰⁾, analizó la asociación entre el uso de IECA/ARA II y /o estatinas con manifestaciones clínicas en adultos mayores con Covid-19 que residen en hogares de ancianos, obteniéndose una relación estadísticamente significativa entre uso de estatinas y ausencia de síntomas en aquellos que no se encontraban graves. La incidencia de embolia pulmonar en pacientes con Covid-19 también es menor en pacientes que usan estatinas ⁽¹¹¹⁾. En contra de todos estos resultados Castiglione, V ⁽¹¹²⁾ et al tras un meta-análisis indicó que las estatinas no mejoraron los resultados hospitalarios de las infecciones por Covid-19.

En estudios observacionales en pacientes con Covid-19, aquellos con ECV subyacente, tienen mayor mortalidad y manifestaciones graves ⁽¹¹³⁾.

Un estudio realizado en Wuhan (China), mostró que aquellos pacientes con necesidad de ingreso en unidades de Cuidados Intensivos eran más propensos a tener comorbilidades (HTA, DM, ECV incluido enfermedad cerebrovascular) ⁽¹¹⁴⁾.

Es razonable pensar que aquellos pacientes que se encuentran con estatinas mantengan dicho tratamiento. En los pacientes que presentan alto o muy alto riesgo de ECV, el tratamiento intensivo con estatinas parece tener un papel fundamental ⁽¹¹⁵⁾.

En Abril de 2020, se realizó un estudio ⁽¹¹⁶⁾ de acoplamiento molecular en el que se observó que la energía de unión para la inhibición de la proteasa principal del Covid-19 (Mpro), es alta en estatinas; incluso pitavastatina mostró ser mayor que la de los antivirales (inhibidores de la proteasa).

Es importante considerar las interacciones medicamentosas con estos fármacos. En este contexto, simvastatina y lovastatina están contraindicadas en pacientes en tratamiento con lopinavir / ritonavir debido a un mayor riesgo de rabdomiólisis. Se ha propuesto dosis diarias máximas de 20 mg de atorvastatina y 10-20 mg de rosuvastatina en aquellos que reciben inhibidores de las proteasa ⁽¹¹⁷⁾. Por ello, y por la interacción con ciertos antibióticos como los macrólidos, deben usarse a menor dosis posibles.

Además, en la propia infección aparecen síntomas musculares, alteraciones hepáticas o lesiones renales que pudieran ser agravados por estos fármacos.

En definitiva, las estatinas parecen generalmente útiles y seguras en pacientes con riesgo de infección por coronavirus o en las primeras etapas de la infección, aunque aún deben interpretarse con cautela ⁽¹¹⁸⁾.

1.5 USO CLÍNICO

Las indicaciones terapéuticas de las estatinas en la actualidad son :

- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota.
- Prevención cardiovascular con niveles de colesterol normales o elevados en pacientes de riesgo.

En ambos casos, se considerará su uso siempre de manera complementaria a la dieta y tratamientos no farmacológicos como por ejemplo actividad física.

Para determinar su uso hay que tener en cuenta el riesgo cardiovascular que presenta un paciente ⁽⁹⁾:

- Muy alto riesgo cardiovascular: presencia de enfermedad cardiovascular documentada, Score $\geq 10\%$, paciente con hipercolesterolemia familiar y otro factor de riesgo mayor, insuficiencia renal avanzada, diabético con daño de órgano diana, diabetes tipo 1 de más de 20 años de evolución o con tres o más factores de riesgo.
- Alto riesgo: Score ≥ 5 y $< 10\%$, insuficiencia renal moderada, hipercolesterolemia familiar sin otro factor de riesgo, presencia de un factor de riesgo elevado (LDL >190 mg/dl, colesterol total >310 mg/dl, tensión arterial $\geq 180/110$ mmHg) o diabetes ≥ 10 años de evolución o con algún otro factor de riesgo.
- Moderado riesgo: Score $\geq 1\%$ y $< 5\%$, paciente joven (diabético tipo I menor de 35 años o diabetes tipo 2 menor e 50 años) con menos de 10 años de evolución y ausencia de otro factor de riesgo.
- Bajo riesgo: Score $< 1\%$.

En aquellos pacientes con muy alto riesgo se marcará como objetivo la reducción de $\geq 50\%$ y alcanzar niveles de LDL < 55 mg/dl. En el alto riesgo el porcentaje de reducción

recomendado es el mismo con objetivo de cifras de LDL <70 mg/dl. En el caso de moderado riesgo, LDL < 100 mg/dl y en bajo riesgo <116 mg/dl. ¹

De manera resumida, podemos establecer que aquellos pacientes con indicación de tratamiento farmacológico serán (Tabla 5):

- Todos los que se encuentren en prevención secundaria (dado que conlleva la presencia de enfermedad cardiovascular establecida y por tanto muy alto riesgo).
- En prevención primaria, aquellos pacientes que presenten :
 - Muy alto riesgo y cifras de LDL>70 mg/dl.
 - Riesgo alto y cifras de LDL>100 mg/dl
 - Riesgo moderado y bajo riesgo con cifras de LDL ≥190 mg/dl

Como excepción, paciente con nefropatía terminal en diálisis e insuficiencia cardíaca en estadio NYHA II-IV, no mostrarían evidencias de disminución de dicho riesgo cardiovascular.

Antes de iniciar el tratamiento con estatinas se recomienda realizar dos mediciones con un intervalo de 1-12 semanas, excepto en aquellos que presenten muy alto riesgo. Una vez iniciado, realizar control de cifras cada 2-3 meses aproximadamente hasta alcanzar niveles óptimos. Una vez conseguido, realizar control anual.

		LDL<55mg/dl	LDL 55-70 mg/dl	LDL 70-100 mg/dl	LDL 100-116 mg/dl	LDL 116-190 mg/dl	LDL≥190 mg/dl
PREVENCIÓN 1ª	BAJO RIESGO	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida y considerar fármaco si no hay control	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico
	RIEGO MODERADO	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida y considerar fármaco si no hay control	Cambio estilo de vida y considerar fármaco si no hay control	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico
	RIESGO ALTO	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida y considerar fármaco si no hay control	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico
	MUY ALTO RIESGO	Cambio estilo de vida	Cambio estilo de vida y considerar fármaco si no hay control	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico
PREVENCIÓN 2ª	MUY ALTO RIESGO	Cambio estilo de vida y considerar fármaco si no hay control	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico	Cambio estilo de vida y tratamiento farmacológico

Tabla 5 Estrategia de intervención según riesgo cardiovascular y cifras de ldl

1.6 EFECTOS ADVERSOS

Las estatinas son fármacos seguros a corto y largo plazo, a pesar de posibles reacciones adversas. Son infrecuentes pero pueden llegar a ser graves, por lo que es fundamental conocer sus factores de riesgo, manifestaciones clínicas y detección precoz.

- Miotoxicidad: Los dolores musculares son el motivo más frecuente de consulta como efecto adverso de las estatinas. Pueden provocar mialgias (dolor y debilidad muscular sin alteración de la enzima creatinquinasa), miositis (síntomas muscular y elevación de creatinquinasa), e incluso alteración de la enzima muscular de manera asintomática. En casos más graves, puede llegar a producir un cuadro potencialmente letal denominado rabdomiolisis (síntomatología muscular, mioglobinemia, mioglobinuria, elevación de más de 100 veces de creatinquinasa e incluso afectación orgánica como por ejemplo insuficiencia renal). La incidencia de síntomas musculares atribuidos al uso de estatina es difícil de generalizar a la población general, ya que el rango es enorme. Los datos difieren según la tipología de estudio realizado, existiendo una variabilidad de cifras que abarcan desde el 5% a un 29%. La toxicidad muscular ocurre más frecuentemente cuando se usan dosis altas, y/o en tratamiento combinado con otros fármacos que utilizan el citocromo 450 para su metabolismo ⁽¹¹⁹⁾, así como en situaciones clínicas de predisposición (tabla 6): el envejecimiento, se relaciona con aumento de biodisponibilidad de las estatinas, la insuficiencia renal con la disminución de su eliminación, y la afectación hepática aumenta su volumen de distribución. Un estudio reciente añade otro factor de riesgo como la mutaciones del gen SLCO1B1 que codifica una proteína transportadora en el hígado ⁽¹²⁰⁾.

FACTORES ENDÓGENOS	FACTORES EXÓGENOS
Alta edad (> 80 años)	Alta dosis de estatinas
Género femenino	Abuso de alcohol
Etnia asiática	Uso de drogas ilícitas
Bajo índice de masa corporal, baja estatura, debilidad	Antipsicóticos
Antecedentes de dolor muscular, articular y tendinoso inexplicable	Interacciones de polifarmacia
Historial de elevación de creatinina quinasa	Fibratos
Antecedentes familiares de miopatía	Ácido nicotínico
Antecedentes familiares de miopatía asociada a estatinas	Amiodarona
Enfermedades neuromusculares	Verapamilo
Insuficiencia renal severa	Warfarina
Enfermedad hepática aguda/descompensada	Ciclosporina
Hipertensión/ insuficiencia cardíaca	Antibióticos macrólidos
Hipotiroidismo	Antifúngicos azólicos
Diabetes	Inhibidores de la proteasa
Polimorfismos genéticos	Nefazodona
	Grandes cantidades de jugo de toronja/ pomelo
	Cirugía con alta demanda metabólica

Tabla 6. Factores predisponentes para miotoxicidad.

Los mecanismos de miotoxicidad de las estatinas aun se conocen poco y parecen ser complejos. Las posibles vías son ⁽¹²¹⁾:

- La disminución de colesterol sarcolemal e isoprenoides, parecen provocar una inestabilidad celular que desencadena alteración de la conducción iónica. Este proceso, unido a la inhibición de mevalonato y con ello, disminución de ubiquinonas y proteínas preniladas, alteran la arquitectura celular y su metabolismo. Dicho compromiso de la función mitocondrial enlentece la producción de energía, explicando la sensación de cansancio y debilidad que pueden presentar los pacientes.
- El aumento de actividad de las proteasas dependientes de calcio, provocan una pérdida de la homeostasis del calcio, activando las vías catabólicas y apoptóticas y causando atrofia a nivel de fibras musculares.
- Recientemente se ha descrito la asociación con una miopatía necrotizante autoinmune mediada por anticuerpos dirigidos contra 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR) y asociado a un factor de riesgo genético ⁽¹²²⁾.

La estatina con mayor riesgo de miopatía es rosuvastatina, seguida de atorvastatina y simvastatina; pravastatina y lovastatina son las de menor riesgo. ⁽³⁸⁾.

El tratamiento más eficaz en la actualidad es la suspensión inmediata del fármaco. De ahí la importancia de los controles de enzimas musculares (CK) antes de iniciar el tratamiento y en el caso de referir sintomatología muscular. La actuación según los niveles de CK, se puede visualizar en la figura 7.

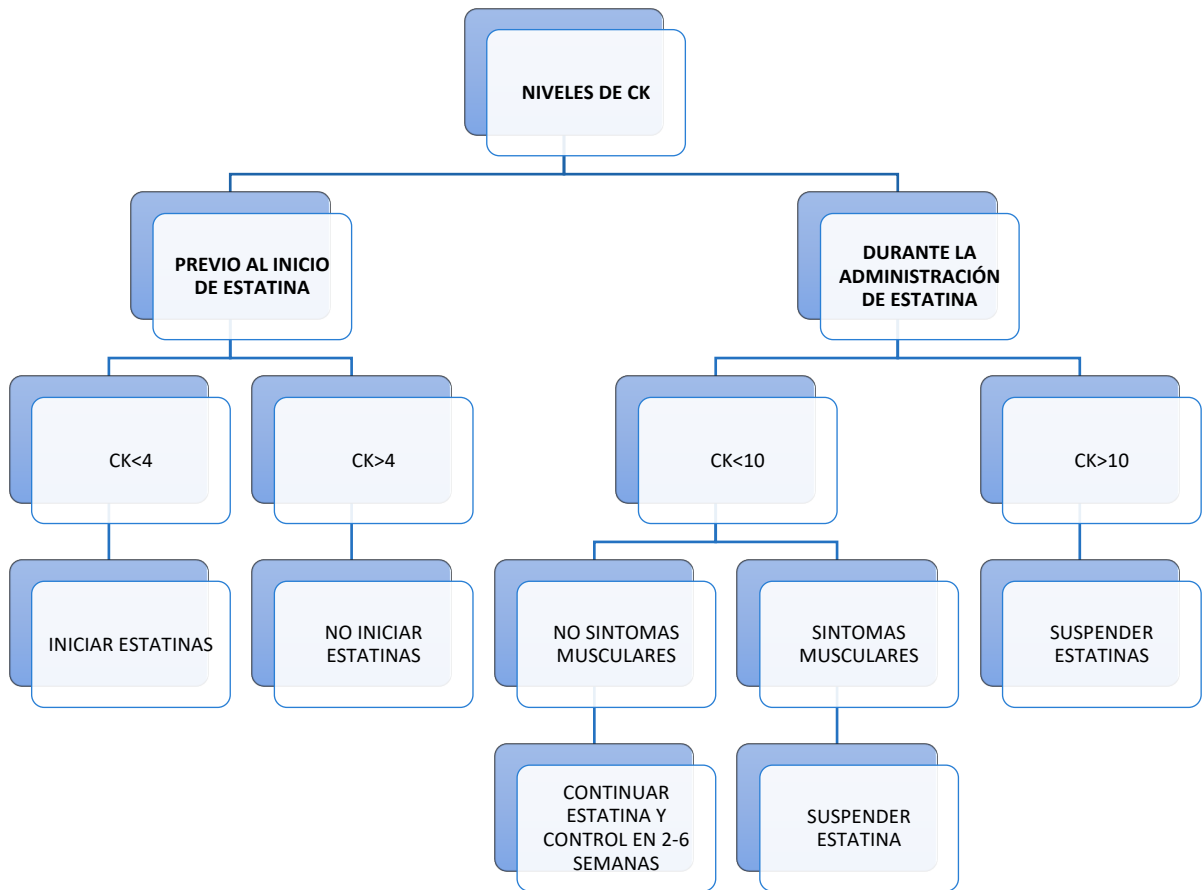


Figura 7 Actuación según niveles de creatinquinasa

En el caso de suspensión de estatinas, re-evaluar a las seis semanas. Aunque algunos autores indican la posibilidad de reiniciarla a dosis menores, por otro tipo de estatinas o administrándola días alternos e incluso 2-3 veces a las semanas, lo ideal es utilizar otro tipo de hipolipemiente.

- Hepatotoxicidad: Como adelantábamos, las estatinas son metabolizadas en el hígado, por lo que este órgano puede ser dañado. Su evaluación se manifiesta por un persistente nivel elevado de enzimas hepáticas (AST y ALT). Cuando las cifras superan 3 veces el nivel normal, indican una potencial disfunción hepática (ictericia colestásica) y ocurre en 1-2% de los pacientes en tratamiento con estatinas ⁽⁴⁰⁾. La hipertransaminasemia es dosis-dependiente y suele ser reversible con la suspensión del fármaco

⁽¹¹⁹⁾. Por tanto, en caso de existir un aumento de enzimas < 3 veces de la normalidad, se continuará con el tratamiento realizándose control en 4-6 semanas. Si la elevación es >3 veces se recomienda disminución de la dosis con control analítico en 4-6 semanas o la suspensión del fármaco (pudiéndose considerar su reintroducción cautelosa tras normalización de enzimas) ⁽⁹⁾.

- Proteinuria: algunos estudios asocian este efecto adverso a rosuvastatina pero es de carácter transitorio, reversible, no afecta a la función renal y con una incidencia baja ⁽⁴³⁾.
- Diabetes mellitus inducida por estatinas: los últimos meta-análisis evidencian el efecto disglucémico de estos fármacos. Se han descrito varios mecanismos que podrían explicar la acción diabetogénica y todos desencadenan una alteración de la secreción de insulina y función de las células beta pancreáticas de manera dosis-dependiente ⁽³⁸⁾. En la actualidad, la única recomendación que existe es el control analítico de HbA1c o glucosa basal en pacientes de alto riesgo de diabetes (avanzada edad, síndrome metabólico, obesidad y otros signos de insulino-resistencia) o en aquellos que se administren altas dosis de estatinas ⁽⁹⁾.

1.7 INTERACCIONES, CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Las interacciones entre fármacos son causa frecuente de reacciones adversas entre los pacientes, requiriendo hospitalización un porcentaje importante. Un factor predisponente es la polimedicación, por lo que los ancianos pluripatológicos (grandes consumidores de estatinas), suelen ser vulnerables.

Los fármacos metabolizados por el citocromo P450, presentan interacción con estatinas (tabla 4), (siendo pravastatina y fluvastatina las de menor número de interacciones significativas descritas al no llevar a cabo dicho metabolismo ⁽¹²³⁾). Estos fármacos pueden ser inhibidores del proceso al existir una competición directa por un mismo sitio de unión y provocar un aumento de la exposición del organismo a la acción de la estatina; otro mecanismo, se basa en la alteración de su proceso de eliminación renal, sobre todo en pacientes con filtración glomerular reducida y con el uso de pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina ⁽¹²⁴⁾.

Se ha descrito extensamente la interacción y el incremento de miopatía que se produce con la terapia combinada de inhibidores de la HMG-CoA y fibratos. Gemfibrozilo presenta el mayor riesgo, por lo que en caso de necesidad, se recomienda el uso de estatinas con fenofibrato.

Antibióticos tipo macrólidos como por ejemplo claritromicina pueden inducir un aumento de rabdomiolísis, sobre todo en combinación con simvastatina, lovastatina o atorvastatina ⁽¹²⁵⁾.

Respecto al uso combinado con antidiabéticos no insulínicos los estudios aún son limitados pero sin evidencias de implicaciones clínicas en la actualidad ⁽¹²⁶⁾.

Los calcioantagonistas (amlodipino, diltiazem o verapamilo) no presentan interacciones clínicamente importante a excepción de lovastatina o simvastatina donde se recomienda reducir la dosis si no es posible cambio de estatina.

Anticoagulantes como warfarina puede combinarse con la precaución de monitorizar el INR de manera mas estricta, mientras que ticagrelor se debe evitar combinar con simvastatina y lovastatina.

En el caso de uso de vaptanes, lo ideal es tolvaptán ya que puede utilizarse con cualquiera de las estatinas sin aumento de efectos adversos y evitar conivaptan con lovastatina/simvastatina por su potencia perjudicial.

Colchicina también puede ser utilizada ajustando dosis y con estricta observación de posible miopatía.

Otros fármacos que pueden utilizarse con precaución, excepto combinados con lovastatina/simvastatina son los antifúngicos azoles y antiretrovirales como ritonavir, atazanavir, saquinavir o nelfinavir.

1.8 EFICACIA Y COSTE DE LAS DIFERENTES ESTATINAS

La potencia hipolipemiante de las diferentes estatinas, dependerá de la dosis empleada y el tipo. Aún no existe un consenso claro y unánime del porcentaje de colesterol LDL capaz de reducir las diferentes estatinas, pero sí existen estimaciones poblacionales ⁽¹²⁷⁾(tabla 7)

	<19%	29-35%	24-28%	29-35%	36-41%	42-46%	47-50%
Atrovastatina				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Fluvastatina			20 mg	40 mg			
Lovastatina		10 mg	20 mg	40 mg			
Pitavastatina				1 mg	2 mg	4 mg	
Pravastatina	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg			
Rosuvastatina					5 mg	10 mg	20 mg
Simvastatina		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	

Tabla 7 Descenso de colesterol ldl según tipo y dosis de estatinas

Basado en estos datos se puede observar la equivalencia de las distintas estatinas según la dosis (tabla 8).

Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina	Pitavastatina
	40 mg	20 mg	20 mg		10 mg	
10 mg	80 mg	40 ó 80 mg	40 mg		20 mg	1 mg
20 mg		80 mg	80 mg	5 o 10 mg	40 mg	2 mg
40 mg					80 mg	4 mg
80 mg				20 mg		
				40 mg		

Tabla 8 Equivalencia de diferentes estatinas.

La decisión de usar un tipo u otro de estatina vendrá definido por el porcentaje de disminución de LDL necesario según el riesgo cardiovascular calculado en cada paciente. Dado que los efectos adversos son dosis-dependientes, cuando se puedan utilizar diferentes estatinas equivalentes, las guías clínicas recomiendan usar aquella de mayor potencia hipolipemiante a menor dosis. Así, por ejemplo, la FDA no recomienda administrar simvastatina 80 mg, y sí atorvastatina 40 mg.

En España, según el informe anual del Sistema Nacional de Salud 2018 , la estatina más utilizada es simvastatina (43,8%), seguida de atorvastatina (39,4%). Los fármacos hipolipemiantes suponen el subgrupo de fármacos que mayor importe factura, lo que supone 550 millones de euros (4,6% del total) y con tendencia al aumento (1.3% respecto al año previo). Atorvastatina es la de mayor facturación en importe con 311 millones de euros. En cuanto al precio venta, pitavastatina es la más cara del mercado rondando los 20 euros/caja, seguida de rosuvastatina. Simvastatina es la más económica (0.95 euros/caja la de 10 mg, 1,58 euros/caja 20 mg y 2,17 euros caja 40 mg).

2 JUSTIFICACIÓN

Los estudios más importantes sobre dislipemia están basados en edades medias (40-70 años aproximadamente). Las evidencias para la detección preventiva e intervención terapéutica en prevención primaria de eventos cardiovasculares en adultos mayores dislipémicos son limitadas.

Determinar el riesgo cardiovascular en cada paciente para plantear una intervención adecuada mediante tabla SCORE es la recomendación de las Guías Europeas de Riesgo Cardiovascular. Sin embargo, dicha tabla solo tiene en cuenta hasta una edad de 65 años por lo que se pueden obtener resultados sobreestimados por encima de esa edad. Posteriormente, se ha publicado una tabla específica para mayores de 65 años que incluyen las cohortes de Italia, Bélgica, Dinamarca y Noruega: SCORE-OP. En general, estima la tasa de mortalidad por ECV en poblaciones de 65 a 79 años pero con poder discriminativo limitado para las predicciones tanto a 5 como 10 años. Un estudio que evaluó la aplicación de SCORE-OP en mayores de 65 años, consideró que sobreestima la tasa de mortalidad por ECV en el rango de 65-69 años, subestimándola en individuos mayores (70-79 años) ⁽¹²⁸⁾.

Otra limitación encontrada en la detección del riesgo cardiovascular de adultos mayores, es que la tabla SCORE/SCORE-OP no evalúa la presencia de DM. Según la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, el 40% del total de pacientes diabéticos españoles son mayores de 65 años (aproximadamente 2,12 millones de personas). La DM es un claro y reconocido factor de riesgo cardiovascular por lo que en una población con tanta prevalencia, sería recomendable tenerla en cuenta. La tabla REGICOR, incluye

entre sus ítem dicha patología, pero se recomienda su uso en pacientes de 35 a 74 años (129).

La gran mayoría de las tablas de valoración de RCV, realizan estimaciones a 5-10 años, por lo que se podría plantear si en una población con mayor comorbilidad, factores de riesgo y fragilidad, debería ser valorada a más corto plazo.

Las evidencias en prevención primaria, sobre el papel del colesterol LDL sobre RCV en adultos mayores, aún no son claras. Existen estudios que apuntan a una relación inversa (130), e incluso otros que muestran no existir relación entre mortalidad y niveles de colesterol en poblaciones de 70-90 años (131). Así pues, no existen evidencias potentes que respalden iniciar estatinas a estas edades en prevención primaria. La decisión de su uso, se recomienda de manera individualizada y evaluando tanto el riesgo cardiovascular como geriátrico.

Los adultos mayores suelen ser pacientes pluripatológicos y polimedicados, por lo que el riesgo de efectos adversos ante el uso de estatina es mayor, sobre todo si se usa a dosis altas o estatinas de mayor potencia. Por ello, no es de extrañar el gran número de pacientes con avanzada edad que acude a consulta por efectos secundarios e interacciones de fármacos hipolipemiantes.

Por todo lo expuesto anteriormente, es de gran importancia evaluar las características de los pacientes mayores de 75 años con dislipemia, así como una correcta adecuación de tratamiento para garantizar la seguridad en una población vulnerable.

3 OBJETIVOS

El objetivo principal es determinar posibles diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre pacientes dislipémicos mayores de 75 años tratados con estatinas respecto a aquellos que no la toman, en prevención primaria.

Como objetivos secundarios:

- Describir el perfil de pacientes en tratamiento con estatinas.
- Estimar la incidencia de distintos tipos de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular).
- Determinar la incidencia de eventos cardiovasculares de los mayores de 75 años, según el sexo y demás variables.
- Estimar la frecuencia de utilización de los distintos tipos de estatinas.
- Determinar la frecuencia de abandono de estatinas por efectos secundarios o contraindicación.

4 METODOLOGÍA

4.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

La población a estudio está formada por pacientes mayores de 75 años diagnosticados de dislipemia en el Centro de Salud Molino de la Vega (Huelva), entre los años 2005 y 2015. Los datos se obtuvieron de la historia clínica del Sistema Público de Salud de Andalucía (DIRAYA). Se decide empezar en el año 2005 debido a que es cuando se comienzan a tener registros fidedignos en la historia clínica digital. También se decide seleccionar a todos los pacientes con diagnóstico de dislipemia de dicho centro durante todo el periodo de estudio (580 pacientes).

4.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, dado que la población a estudio ya ha sido tratada o no por profesionales ajenos a este trabajo.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Criterios de inclusión:

- Paciente de 75 o más años.
- Dado que se comparan dos poblaciones de estudio según la presencia o ausencia de un factor de exposición, se incluyeron dos criterios opuestos:
- En tratamiento con estatinas durante un mínimo de 3 años, tiempo necesario para conseguir beneficios relevantes (una reducción de LDL superior al 20%) según el análisis de ensayos clínicos publicados por el Sistema Nacional de Salud en 2004 ⁽¹¹⁹⁾.
- No realizar tratamiento hipolipemiante .
- En situación de prevención primaria.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 75 años.
- En tratamiento con estatinas durante menos de 3 años.
- En situación de prevención secundaria.
- En tratamiento con un hipolipemiante distinto a estatina.
- Paciente diagnosticado de dislipemia aterogénica o mixta: alteración lipídica y lipoproteica asociada a un riesgo cardiovascular elevado y caracterizada por la asociación HDL bajo, elevados TG y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas (“fenotipo lipoproteico aterogénico”), con o sin incremento moderado de LDL.

4.4 MUESTRA

La muestra ha sido seleccionada de manera aleatoria simple. Para calcular su tamaño se ha tenido en cuenta la incidencia de dislipemia en pacientes menores de 80 años con eventos cardiovasculares (34,2% aproximadamente), con una potencia del 80% y confianza del 95%. El total de pacientes estudiados y seleccionados tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión fue 329: 182 (55,3%) en tratamiento con estatinas y 147 (44,7%) sin tratamiento.

4.5 VARIABLES

Las variables estudiadas fueron:

Sexo: Hombre o mujer.

Edad: definida como cifra numérica en años cumplidos.

Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz: historia familiar de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular antes de los 55 años en varones o 65 en mujeres.

Hipertensión arterial: sí o no, considerándose positiva en aquellos pacientes con cifras mayor o igual de 140/90 y/o en tratamiento con antihipertensivos.

Cifras de colesterol total patológicas (mg/dl): valores mayores de 200 mg/dl y/o en tratamiento con hipolipemiantes; se operativizó como sí, valores inferiores como no.

Cifras de colesterol HDL patológicas (mg/dl): sí (valores menores de 35mg/dl y/o en tratamiento con hipolipemiantes), o no (valores superiores).

Cifras de colesterol LDL patológicas (mg/dl): sí o no, siendo positiva cifras mayores de 155 mg/dl y/o en tratamiento con hipolipemiantes.

Diabetes Mellitus: sí (aquel que presentaba hemoglobina glicosilada mayor o igual de 6,5% y/o en tratamiento con fármacos antidiabéticos), o no.

Sobrepeso y obesidad: si (paciente con sobrepeso (IMC entre 25 kg/m² y 29.9 kg/m²) o con obesidad (IMC mayor o igual a 30 kg/m²)) o no.

Tabaquismo: fumadores y no fumadores según registro en la historia clínica digital.

Ejercicio físico: diferenciando aquellos que realizaban actividad física de los sedentarios.

Se obtuvo dicho dato del apartado actividad física presente en la historia clínica de DIRAYA.

Trastorno psíquico: cualquier enfermedad psiquiátrica que se encontraba registrada en la historia de cada individuo. Se recogió de manera dicotómica (presencia o ausencia).

Trastorno social:

- *Bajo estatus socioeconómico:* Aportar el 10% o menos del coste del medicamento y/o encontrarse en dicha situación reflejada en la historia clínica se consideró positivo.
- *Estrés laboral o conflictos familiares:* aquellos cuyo diagnóstico se encontraba plasmado en la historia clínica.
- *Riesgo de aislamiento social:* Se consideró de manera dicotómica, definida como un sí aquellos en seguimiento por trabajadora social debido a dicho motivo y/o con diagnóstico reflejado en su historia.
- *Vivir solo:* aquellos que lo presentaban reflejado en su historia clínica y/o se encontraban en seguimiento por trabajadora social ante dicho motivo.

Enfermedad autoinmune: se incluyó pacientes diagnosticados de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o psoriasis severa.

Uso de quimioterapia: uso de antraciclinas o trastuzumab.

Uso de radioterapia

Estatinas:

- *Tipo de principio activo:* simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina o pitavastatina.
- *Dosis administrada:* 2 mg, 4 mg, 5mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg.

- *Presencia o ausencia de contraindicación.* En caso de existir, se indica si es farmacológica, por alergias o alguna enfermedad.

Evento cardiovascular: Se recogió de manera dicotómica (sí o no) según el registro en las historias clínicas:

- *Cardiopatía isquémica* (ángor y/o infarto agudo de miocardio).
- *Enfermedad cerebrovascular* (AVC, accidente isquémico transitorio y/o demencia vascular).

4.6 RECOGIDA DE DATOS

Se generó un listado de todas las personas de la base de datos del Centro de Salud Molino de la Vega que, entre los años 2005 y 2015, respondían a las palabras claves “dislipemia, hipercolesterolemia o hiperlipidemia y mayor de 75 años” (580 pacientes).

Tras aplicar criterios de inclusión, resultaron 329 pacientes (Figura 8).

Accediendo a la Historia de Salud Pública de Andalucía, se recogieron los datos requeridos y se realizó estudio de cohortes históricas comparando dos grupos:

- a) Pacientes dislipémicos en tratamiento con estatinas
- b) Pacientes dislipémicos sin tratamiento hipolipemiante.

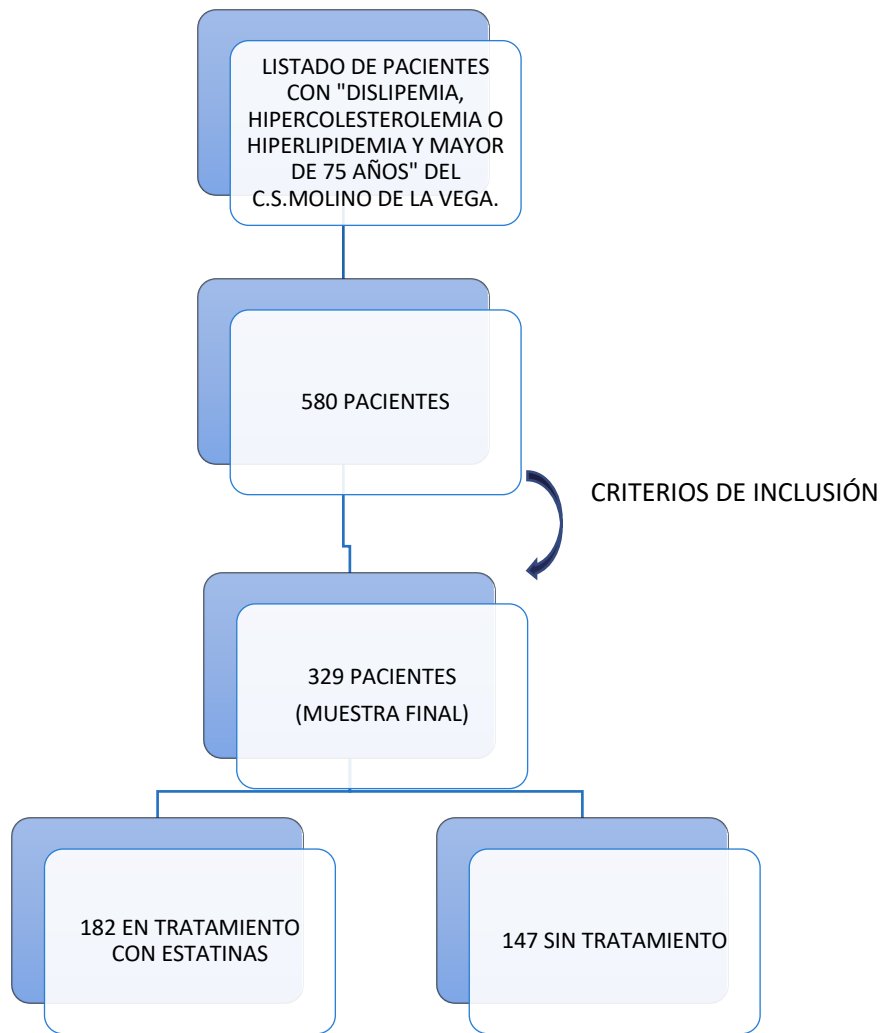


Figura 8 Esquema general de flujo de pacientes.

4.7 ANÁLISIS DE DATOS

Procedimientos estadísticos: para variables cualitativas se obtuvieron resultados en porcentajes y se calculó el riesgo relativo. En las cuantitativas, se halló la media y desviación típica.

En el análisis inferencial se estimaron datos poblacionales con un intervalo de confianza del 95%, utilizando los siguientes contrastes de hipótesis: test de la Chi-Cuadrado para comparar variables cualitativas, así como el test de la t-Student para comparar medias entre los grupos (muestras independientes) y el test de la t para muestras repetidas.

Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria, tomando como variable dependiente la aparición de un evento cardiovascular.

Se verificaron las condiciones de aplicación. En caso de no cumplirse: en la comparación de variables cualitativas se aplicó el test exacto de Fisher; en medias dentro de cada grupo el test de Wilcoxon (muestras repetidas); y U de Mann Whitney en caso de comparación de medias entre grupos (muestras independientes).

4.8 ASPECTOS ÉTICOS.

Para el desarrollo de esta investigación se ha considerado la legislación vigente:

- Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica.
- Ley orgánica 15/1999, de 13 Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Con el fin de proteger los datos de carácter confidencial de los pacientes, se identifican a éstos con NUHSA (Número único de Historia de Salud de Andalucía).
- Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Decreto 439/2010 por el que se regulan los órganos de ética e investigación sanitarias y los Ensayos clínicos en Andalucía.

Este estudio de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética y de Investigación Clínica de la provincia de Huelva.

5 RESULTADOS

El género mayoritario de la muestra fue femenino, siendo el 76,9% mujeres y el 23,1% hombres (Figura 9). La edad media fue de 82,5 años (DT 5,3), con un valor mínimo de 77 y máximo de 101 años.

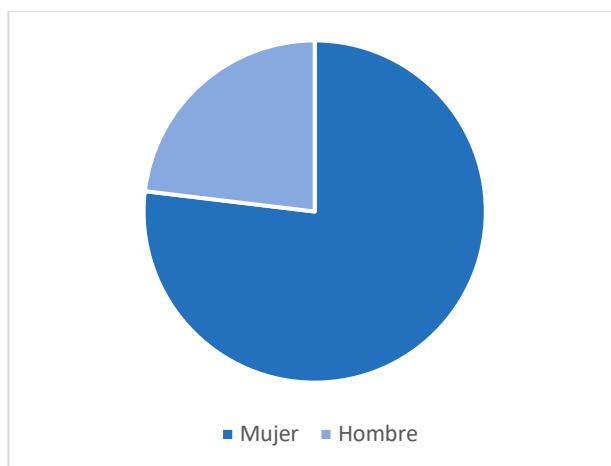


Figura 9 Frecuencia del sexo

El perfil del paciente en tratamiento con estatinas se recoge en la tabla 9. Como se puede observar, la cifra de colesterol total medio inicial es de 257,71 mg/dl (DT 25,8) siendo el valor mínimo encontrado 200 mg/dl y el máximo 358 mg/dl. En el caso de LDL los valores están entre 117 mg/dl y 268 mg/dl, con una cifra media de 172,39 mg/dl (DT 25,9). La hipertensión se presentó como la patología más frecuente en estos pacientes estando presente en el 84,1% de los casos, así como la diabetes mellitus aunque en menor proporción (25,7%). Se valoró el índice de masa corporal recogido en la historia de salud de cada paciente de la muestra, clasificándose en tres grupos (obesidad - IMC mayor o igual a 30 kg/m²,-

sobrepeso - IMC entre 25 kg/m² y 29.9 kg/m²-, no obesidad- IMC menor de 25 kg/ m²-), y obteniéndose porcentajes de 36,5%, 17,1% y 46,4% respectivamente. De igual forma, se recogió la actividad física, aunque hay que precisar que, solo el 30,2% tenía dichos datos registrados; de estos, el 85,1% realizaban alguna actividad física adaptada a sus circunstancias. En cuanto al tabaco, no parece ser un hábito frecuente a estas edades (solo un 5% lo mantenían). El porcentaje de enfermedad autoinmune es bajo, siendo la artritis reumatoide la de mayor prevalencia. Los trastornos psiquiátricos estaban presentes en un porcentaje algo mayor (15,3%), destacando la presencia de ansiedad y depresión.

VARIABLE		n
Sexo	Mujer (76,9%)	257
Edad media	81,79 años (DT 5,2)	
Colesterol total inicial	257,71 mg/dl (DT 25,8)	
Colesterol LDL inicial medio	172,39 mg/dl (DT 25,9)	
Colesterol HDL inicial medio	59,45 mg/dl (DT 15,3)	
Índice de masa corporal	Normal: (46,4%)	155
Tabaquismo	No fumadora (94,9%)	317
Actividad física	La realiza habitualmente (85,1%)	86
Trastorno psíquico	15,3%	51
Trastorno social	2,4%	8
Trastorno autoinmune	0,9%	3
Hipertensión	84,1%	281
Diabetes Mellitus	25,7%	86
TOTAL		334

Tabla 9 Perfil del paciente en tratamiento con estatinas.

Cuando se comparan las características de los individuos que forman parte del grupo que toman estatinas respecto a los que no, se encuentran ciertas diferencias que son estadísticamente significativas (Tabla 10). La variable edad media fue superior en los pacientes que no tomaban fármacos (83,07 años (DT 5.5) frente a 81,79 años (DT 4.7) de aquellos en tratamiento) ($p=0,026$). En aquellos que tomaban hipolipemiantes, las cifras de colesterol total ($p=0,04$) y LDL ($p=0,01$) fueron ligeramente mayores, con valores de 257,71 mg/dl (DT 29.9) y 172,39 mg/dl (DT 27.9) respectivamente, frente a los valores de 249,28 mg/dl (DT 21.3) y 162,40 mg/dl (DT 23.3) de los pacientes que no los tomaban. Además, en el grupo que tomaban estatinas, existía mayor presencia de pacientes diabéticos (hasta un 11.7% más) ($p=0,016$), así como un porcentaje superior de hipertensos (hasta un 7%). Al borde de la significación estadística ($p=0,071$) lo encontramos en los pacientes en tratamiento con quimioterapia que fue mayor en aquellos que no tomaban estatinas (2,2%).

VARIABLE	CON ESTATINAS	SIN ESTATINAS	p
	N (%)	N (%)	
HTA	129 (87,8%)	147 (80,8%)	p=0,087
SEXO (MUJER)	109 (74,1%)	144 (79,1%)	p=0,287
EDAD \bar{x}	81,79 (DT 4.7)	83,07 (DT 5.5)	p=0,026
COLESTEROL TOTAL INICIAL \bar{x}	257,71 (DT 29.9)	249,28 (DT 21.3)	p=0,040
COLESTEROL LDL INICIAL \bar{x}	172,39 (DT 27.9)	162,40 (DT 23.3)	p=0,010
COLESTEROL HDL INICIAL \bar{x}	59,45 (DT 15.14)	62,03 (DT 15.44)	p=0,130
DIABETES MELLITUS	47 (32%)	37 (20,3%)	p=0,016
OBESIDAD	58 (39,5%)	62 (34,1%)	p=0,600
TABAQUISMO	6 (4,1%)	10 (5,5%)	p=0,563
TRASTORNO PSIQUIÁTRICO	20 (13,6%)	31 (17%)	p=0,393
ENFERMEDAD AUTOINMUNE	0 (0%)	3 (1,6%)	p=0,118
TRASTORNO SOCIAL	2 (1,4%)	6 (3,3%)	p=0,257
ACTIVIDAD FÍSICA	51 (85%)	33 (84,6%)	p=0,958
QUIMIOTERAPIA	0%	2,2%	p=0,071
RADIOTERAPIA	0,7%	1,1%	p=0,691

Tabla 10 Comparacion de grupos iniciales (estatinas/no estatinas), según variables

El 44,7% de los pacientes analizados en la muestra recibieron tratamiento con estatina siendo la de mayor prescripción la simvastatina con un 32,8% (Figura 10), siendo la dosis más frecuente 20 mg. Atorvastatina fue la segunda estatina más administrada, presente en el 6,4% de los pacientes. La rosuvastatina fue la menos prescrita.

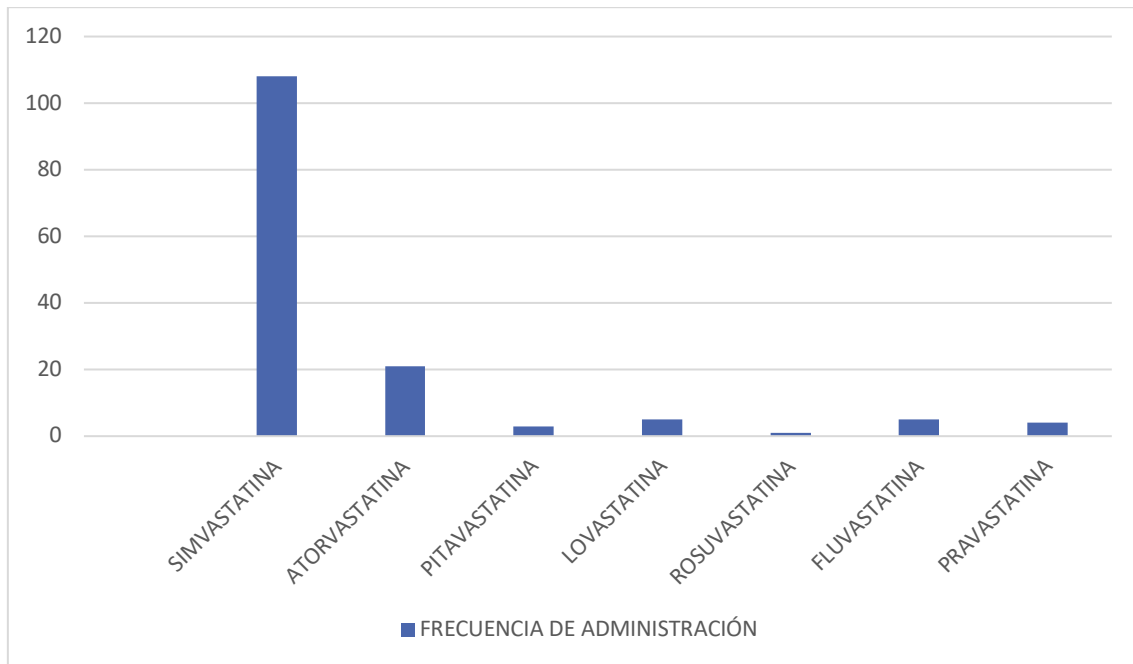


Figura 10 Frecuencia de administración de los diferentes tipos de estatinas

El 2,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento por efectos secundarios (Figura 11): alteración de transaminasas (50%), mialgias (37,5%) y enfermedad renal (12,5%). En el 0,6% de los pacientes se constató alergia a todas las estatinas.

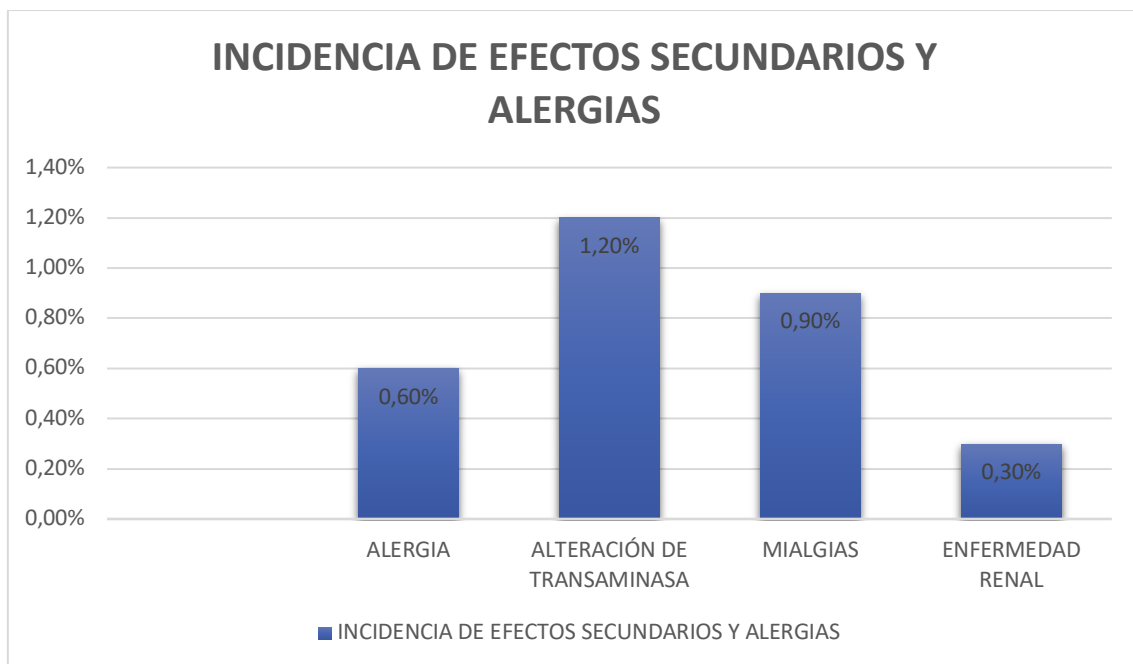


Figura 11 Incidencia de efectos secundarios y alergias por estatinas

En conjunto, la incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes mayores de 75 años fue del 25,53% (85 pacientes), con IC 95% (21,04-30,45). El principal motivo fue la demencia vascular, seguida de infarto agudo de miocardio (Figura 12).

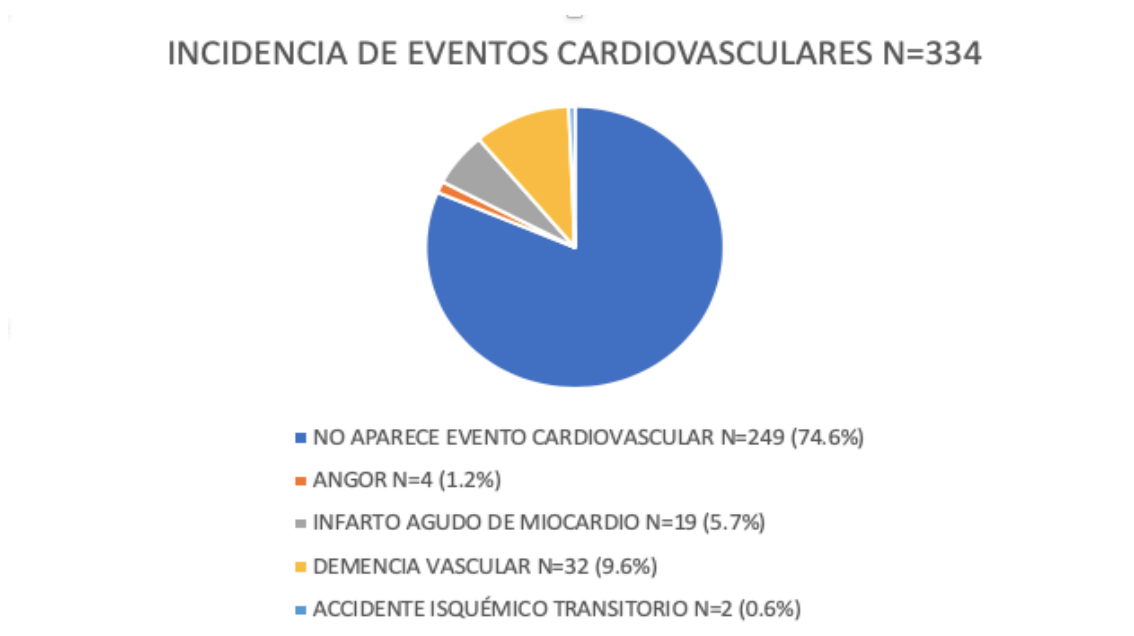


Figura 12 Incidencia de eventos cardiovasculares

La incidencia de eventos cardiovasculares según el sexo y demás variables, se pueden apreciar en la **Tabla 11**. La edad media en aquellos que sufrieron eventos fue 84,25 años (DT 5,09), cifra ligeramente mayor a los que no lo presentaron (81,83 años (DT 5,13)), $p=0,882$. Dicho comportamiento también se observó en el colesterol total y colesterol LDL con diferencias de hasta 13,44 mg ($p=0,939$) y 5,53 mg ($p=0,835$) respectivamente. Se encontraron diferencias al borde de la significación estadística en la incidencia de eventos cardiovasculares ante la presencia o no de diabetes mellitus (32,6% frente 23 %) y/o actividad física (24,4% vs 46,7%).

VARIABLE		SUFRE EVENTO N (%)	p
HTA	SÍ	75 (26,7%)	p=0,230
	NO	10 (18,9%)	
SEXO	HOMBRE	20 (26%)	p=0,904
	MUJER	65 (25,3%)	
DIABETES MELLITUS	SÍ	28 (32,6%)	p=0,079
	NO	57 (23%)	
OBESIDAD	SÍ	36 (29.51 %)	p=0,229
	NO	39 (25.16%)	
TABAQUISMO	SÍ	6 (37,5%)	p=0,260
	NO	79 (24,9%)	
TRASTORNO PSIQUIÁTRICO.	SÍ	17 (33,3%)	p=0,160
	NO	68 (24%)	
ENFERMEDAD AUTOINMUNE	SÍ	1 (33,3%)	p=0,753
	NO	84 (25,4%)	
TRASTORNO SOCIAL	SÍ	3 (37,5%)	p=0,428
	NO	82 (25,2%)	
ACTIVIDAD FÍSICA	SÍ	21 (24,4%)	p=0,076
	NO	7 (46,7%)	
QUIMIOTERAPIA	SÍ	2 (50%)	p=0,257
	NO	83 (25,2%)	
RADIOTERAPIA	SÍ	1 (33,3%)	p=0,753
	NO	84 (25,4%)	

Tabla 11 Incidencia de eventos cardiovasculares según presencia o ausencia de variables

La incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas fue del 37,42% (IC 95% (29,87-45,45)); y en aquellos que no la tomaban, 15,93% (IC 95% (11,15-21,80)). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El RR fue de 2,35 IC 95% (1,58-3,48). En la Figura 13 se presentan los datos de ambos grupos.

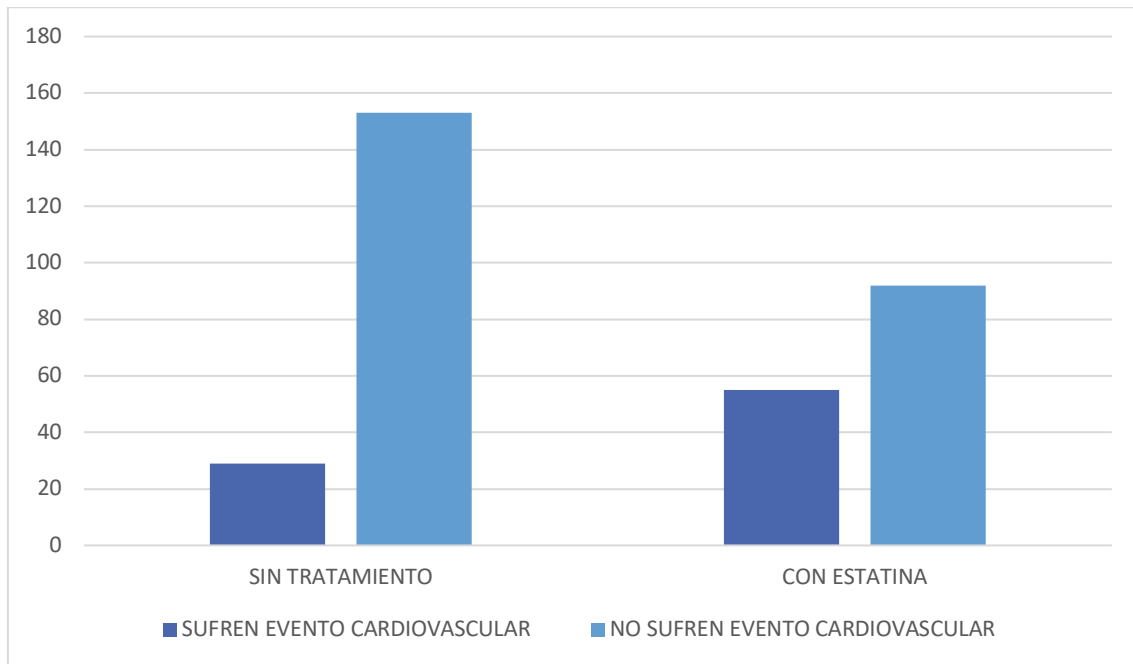


Figura 13 Incidencia de evento cardiovascular según tratamiento

Mediante el procedimiento paso a paso, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, siendo la variable dependiente “la aparición de un evento cardiovascular”. Como variable independiente, se comenzó con todas aquellas que potencialmente y desde el punto de vista clínico podrían asociarse a la dependiente. Así pues, se observó que existía asociación estadísticamente significativa entre la aparición de un evento cardiovascular y: la edad ($p < 0,001$), trastorno psiquiátrico ($p = 0,039$) y el tabaco ($p = 0,046$). No tomar fármacos hipolipemiantes presentó una relación inversa respecto a dichos eventos de manera significativa ($p < 0,001$), mostrando una OR de 0,226 con un nivel de confianza al 95% que oscila entre 0,127 y 0,402. Así pues, se puede concluir que en la muestra analizada el no tomar estatinas, presenta una menor incidencia de eventos cardiovasculares, considerándose un factor protector. En la Tabla 12 se muestra un resumen de dicho análisis.

VARIABLE	p	OR	IC AL 95%
EDAD	<0,001	1,134	(1,075-1,196)
TABAQUISMO	0,046	3,336	(1,024-10,868)
TRASTORNO PSIQUIÁTRICO	0,039	2,113	(1,037-4,306)
NO TOMAR ESTATINA	<0,001	0,226	(0,127-0,402)

Tabla 12 Análisis multivariante: relación factor de riesgo y evento cardiovascular

6 DISCUSIÓN

La población de adultos mayores representa un importante problema de salud pública desencadenado por una alta presencia de comorbilidades y polimedicación. Su mayor susceptibilidad a las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas conllevan a la aparición de efectos secundarios que pueden llegar a ser graves. La multimorbilidad “obliga” a un uso de diversos fármacos y por tanto, alto riesgo de “polifarmacia”. Este último concepto introducido en la literatura desde hace siglos, ha sido utilizado con diferentes connotaciones pero siempre descrito como “ el consumo de fármacos múltiples, excesivo, innecesario o no indicado ⁽¹³²⁾”. Las características propias de la población anciana o la facilidad de automedicación ante ciertos fármacos de venta libre son causas potenciales de ello. Otros factores importantes son aquellos relacionados con el entorno sanitario: escasez de guías clínicas para una atención integral de pacientes, mala comunicación sanitaria, dificultad de comprensión de órdenes médicas etc. Así pues, la polifarmacia aumenta la probabilidad de reacciones adversas, interacciones medicamentosas y en definitiva un problema de seguridad farmacológica y deterioro de la salud. Alhawassi et al. ⁽¹³³⁾ en 2014, tras una revisión sistemática, observó una prevalencia media de RAM en mayores de 65 años del 11%. Estas se asocian a una mayor morbilidad, necesidad de ingresos hospitalarios (representando aproximadamente uno de cada 10 hospitalizados ⁽¹³⁴⁾) y a un mayor uso de los servicios de salud estando relacionadas en ocasiones, por un error de prescripción. El estudio ⁽¹³⁵⁾ “The Practice (prevalence and causes of prescribing errors in general practice) “ observó un error de prescripción o seguimiento en uno de cada ocho pacientes (5%

aproximadamente), existiendo un riesgo tres veces mayor en aquellos que tomaban 10 medicamentos y en concreto un 16% más por cada medicamento adicional prescrito; las interacciones potencialmente graves sucedieron en más de dos tercios de los pacientes que recibían 10 medicamentos.

Además, el uso de múltiples fármacos puede disminuir la adherencia al tratamiento con la consecuente pérdida de eficacia de estos y peor control de síntomas y enfermedades. Un estudio ⁽¹³⁶⁾ reciente en pacientes ancianos con diabetes, asoció la polifarmacia con aumento de la mortalidad por todas las causas. En cuanto a la fragilidad, los resultados de una revisión ⁽¹³⁷⁾ sugieren que se relaciona con la polifarmacia aunque probablemente de manera bidireccional.

Esta vulnerabilidad ligada a diversos factores como cambios fisiológicos por el envejecimiento o patologías varias, conllevan a gran preocupación ante la prescripción de ciertos fármacos. Entre los medicamentos que con mayor frecuencia provocan RAM se encuentran los cardiovasculares como antihipertensivos o los AINE aunque es posible una subnotificación o subidentificación de otros fármacos como por ejemplo las estatinas.

Ante estos hallazgos se puede afirmar que la disminución de polifarmacia previene las RAM y mejora la salud integral de los ancianos. Por ello, es necesario evaluar el riesgo/beneficio de la prescripción o continuación de tratamientos en esta población.

Tomar la decisión de prescribir por primera vez un fármaco requiere un proceso complejo en ciertos contextos, y más aún su deprescripción. En muchas ocasiones, esta dificultad radica en barreras encontradas por los propios médicos en su día a día.

Luymes et al ⁽¹³⁸⁾. identificó en el ensayo ECSTATIC (evaluación del cese de estatinas y tratamiento antihipertensivo en atención primaria), que la deprescripción por parte de médicos de este ámbito se influenciaba ante opiniones de desaprobación por parte de otros especialistas hospitalarios. Dado que evaluaban medicación cardiovascular preventiva, la presencia de factores de riesgo adicionales se añadía al “listado de barreras”. La existencia de mayor riesgo cardiovascular se intuía como dificultad para la toma de decisión.

Tras una sesión educativa relacionada con la deprescripción, una encuesta ⁽¹³⁹⁾ anónima a ciento sesenta médicos italianos observó que el 53% no se sentía cómodo con su uso ante terapias recomendadas en guías clínicas; la falta de evidencia sobre la discontinuación de tratamientos preventivos, posibles efectos secundarios derivados de abstinencia de estos, haber sido prescrito inicialmente por otro médico o dificultad para involucrar a pacientes/cuidadores era definidas como otras limitaciones.

A pesar de la complejidad de una deprescripción, la evidencia actual ⁽¹⁴⁰⁾ sugiere que las intervenciones para reducir la polifarmacia mediante un uso individualizado reduce la mortalidad siendo seguras y factibles.

Con esta información disponible es importante antes de prescribir o renovar un fármaco, plantearse si la población anciana por todas las características ya descritas, se beneficia de ello.

Las estatinas en prevención primaria por su uso frecuente en adultos mayores y los pocos estudios y evidencias son un buen ejemplo de ello. En la actividad asistencial como fruto de este contexto, los objetivos de algunos tratamientos (incluido estatinas), son similares a los de la población joven; un acto que se lleva a cabo sin juzgar los posibles efectos secundarios y reacciones adversas que desencadenan y ya planteado con gran inquietud por Fierro D ⁽¹⁴¹⁾.

Así pues, para poder discernir un poco más esta situación tan compleja, este documento trata de reflejar todos los factores y preguntas que se deberían tener presentes ante la valoración de efectividad de estatinas en prevención primaria.

El colesterol total y sobre todo LDL suelen presentar un aumento progresivo hasta edades medias, sin embargo, pueden disminuir con la edad en hombres y mujeres ancianas. La prevalencia de dislipemia en mayores de 75 años a pesar de haber sido poco estudiada a lo largo de la historia, estima ser alta en la gran mayoría de los territorios. En el año 2000, un estudio en áreas rurales de Tailandia⁽¹⁴²⁾ observó una alta prevalencia entre 60 y 87 años. Los niveles medios de colesterol total, LDL, HDL y TG fueron 261,74 (+/- 47,58), 180,35 (+/- 45,06), 43,72 (+/- 12,06) y 188,38 (+/- 103. 84) mg / dl respectivamente, siendo algo más elevado en mujeres. Liu J et al ⁽¹⁴³⁾, analizó 3500 personas mayores de 65 años obteniendo una tasa de prevalencia de dislipidemia del 43,72%. Para valorar la importancia de la hipercolesterolemia a estas edades han [Escriba aquí]

surgido investigaciones creando dilemas clínicos aún sin resolver. Analizar su influencia en el riesgo y mortalidad cardiovascular para entender el comportamiento y necesidad de prescripción de estatinas, son temas a debate en la actualidad.

En 2016, Retornaz F et al ⁽¹⁴⁴⁾, planteaba el papel del colesterol en mayores de 75 años abordándolo con la literatura disponible hasta la fecha. Ravnskov U et al ⁽¹⁴⁵⁾ tras su estudio de cohorte en 68.094 ancianos, determinó que en el 92% de los casos el LDL se asocia inversamente con la mortalidad en mayores de 60 años, así como igual o mayor supervivencia en aquellos con cifras altas. Otro estudio ⁽¹⁴⁶⁾ mostraba que las partículas de lipoproteína apo B conllevaban mayor riesgo de eventos cardiovascular en jóvenes y no tanto a edades avanzadas, por lo que el uso de terapia reductora de LDL en jóvenes obtenía mayor beneficio que en personas mayores. En Jerusalén, evaluaron los niveles de colesterol total a los 70, 78 y 85 años y su asociación con la mortalidad ⁽¹³¹⁾: la prevalencia de CT elevado a los 70 años fue del 75%, 65% a los 78 y del 34% a los 85 años sin relacionarse con aumento de mortalidad.

En otro estudio ⁽¹³⁰⁾ explicaban la relación inversa entre cifras de LDL y riesgo cardiovascular, justificándose con la posible hipótesis de radicales libres del envejecimiento (FRTA) y homeostasis del colesterol alterada en edades avanzadas: en ancianos con LDL elevado y respaldado por FRTA, una disminución de la capacidad antioxidante celular activa la enzima HMG-CoA reductasa mediante ROS, disminuyendo la síntesis de colesterol total y LDL. Además, se induce disminución de actividad en la enzima esterificadora del colesterol produciendo acumulación del colesterol libre y disminución de la secreción de ésteres de colesterol tipo VLDL-C y LDL.

Dada la controversia actual, existen investigadores que han ido más allá de las cifras de colesterol analizando otros posibles marcadores cardiovasculares que puedan dar una respuesta y explicación. Mazza E et al ⁽¹⁴⁷⁾ en 2017 estudió en mujeres el grosor de la íntima-media carotídea en relación a niveles de LDL; en mayores de 65 años no observó asociación con el grosor siendo su promedio similar entre aquellos con y sin LDL elevado. Sin embargo, en la actualidad aún no se utilizan este tipo de marcadores en la población anciana.

Las hipótesis e investigaciones mencionadas pueden ayudar a entender el panorama actual de incertidumbre sobre el manejo de dislipidemia y uso de estatinas en adultos mayores de 75 años.

En la literatura, existen estudios que describen la eficacia de medidas no farmacológicas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en edades avanzadas. El estudio Predimed ⁽⁵⁾ plasmaba en 2013 el beneficio de la dieta mediterránea, así como Baptista LC et al ⁽¹⁴⁸⁾, reflejaba la importancia del ejercicio físico, afirmando ser más efectivo que el uso exclusivo de estatinas para el control del colesterol y otros factores de riesgo. No obstante, son escasos los que plantean la eficacia de fármacos como estatinas a estas edades.

Strandberg TE et al ⁽¹⁴⁹⁾, tras una revisión bibliográfica desde 1990 a 2014, indicaba que no existían evidencias para iniciar estatinas en mayores de 80 años. Ninguno de los ensayos clínicos aleatorizado analizados hasta la fecha incluía mayores de 80 años, y entre 75 y 80 años respaldaban tratamiento en prevención secundaria y posiblemente en pacientes con diabetes en prevención primaria.

El estudio PROSPER ⁽¹⁵⁰⁾, ensayo clínico en pacientes entre 70-82 años cuyo objetivo era determinar el efecto de pravastatina tanto en prevención primaria como secundaria, señala 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 e ictus comparado con placebo, no observándose beneficio en prevención primaria. ASCOT-LLA ⁽¹⁵¹⁾ no encontró beneficio significativo de las estatinas en prevención primaria en mujeres. En años posteriores se concluyó que el uso de pravastatina en pacientes de edad avanzada con hiperlipidemia moderada e hipertensión en prevención primaria no mostraba beneficio, así como una tendencia no significativa de aumento de mortalidad por todas las causas en mayores de 75 años ⁽¹⁵²⁾. Un estudio ⁽¹⁵³⁾ de cohorte, en 46.864 españoles mayores de 75 años, mostró de manera estadísticamente significativa que no existía reducción de ECV aterosclerótica ni mortalidad con el uso de estatinas; en el caso de diabéticos sí se manifestaba dicha asociación disminuyendo el efecto después de los 85 años y desapareciendo a los 90. Un panel de expertos multidisciplinario ⁽¹⁵⁴⁾, convocado por el “National Institute on Aging and the National Heart, Lung and Blood Institute” del 31 de Julio al 1 de Agosto de 2017 y tras revisar la evidencia existente, determinó que no hay suficiente evidencia sobre los beneficios y daños de estatinas en adultos mayores en prevención primaria, sobre todo aquellos de 80 años o más, con comorbilidades, fragilidad y polimedicados. Además, destacan aquellos pacientes con deterioro cognitivo.

Las investigaciones más recientes continúan mostrando controversia: un estudio ⁽¹⁵⁵⁾ publicado en febrero de 2019 muestra que el uso de estatinas no disminuye el riesgo cardiovascular en mayores de 75 años. Sin embargo, Kim et al ⁽¹⁵⁶⁾ tras un estudio [Escriba aquí]

retrospectivo entre 2005 y 2016 en 1278 pacientes de un hospital universitario de tercer nivel, asoció el uso de estatinas en estas edades a un menor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte por cualquier causa. Un resultado similar fue establecido por otros dos estudios recientes ^{(157), (158)} aunque (sobre todo en este último) insisten en la necesidad de otro tipos de investigaciones (ensayos clínicos) para determinar definitivamente el papel de estos fármacos en prevención primaria. Un meta-análisis realizado por Kostis et al ⁽¹⁵⁹⁾, realizó un análisis frecuentista indicando que no había diferencias significativas en la mortalidad entre aquellos que usan o no estatinas; un posterior análisis bayesiano estableció que, los pacientes mayores de 75 años en tratamiento con estatinas, sí tenía menor mortalidad. En un punto intermedio, un investigador ⁽¹⁶⁰⁾ y su equipo explicaba como las estatinas probablemente proporcionen un beneficio en prevención primaria en personas que presenten un riesgo cardiovascular muy por encima del 20% y siempre dependiendo de las características individuales de cada paciente.

En todo este escenario, la guía europea para el manejo de dislipemia de 2019 (9), recomienda iniciar estatinas en pacientes mayores de 75 años que presenten un alto riesgo cardiovascular, a la mínima dosis posible.

En cuanto a posibles efectos tras suspensión de estatinas en aquellos que ya la han iniciado, Giral P et al ⁽¹⁶¹⁾ concluye que existe un riesgo del 33% mayor de ingresos por evento cardiovascular al interrumpir estatinas en esta población. Otro estudio ⁽¹⁶²⁾ llevado a cabo en pacientes con pronóstico de vida limitado (Cuidados Paliativos) y una edad media de 74,1 años, observó que la suspensión de estatinas no aumentó la mortalidad de manera significativa frente a los que continuaron. Además, se presenció [Escriba aquí]

mejora de calidad de vida y un ahorro económico. En Abril de 2020, se publicó el protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorio: el estudio “statins in the elderly” (SITE) ⁽¹⁶³⁾, que pretende analizar si la interrupción del tratamiento con estatinas es rentable y segura en personas mayores de 75 años. Para ello, utilizarán la mortalidad global como criterio clínico principal.

Retornaz F et al ⁽¹⁴⁴⁾ insiste en esa falta de consenso y beneficio de estatinas en adultos mayores, recomendando evaluar las características individuales antes de iniciarlas en prevención primaria. Gómez-Huelgas R ⁽¹⁶⁴⁾ adelantaba años antes, que la prescripción de estos fármacos dependía del riesgo geriátrico y cardiovascular, aconsejando realizar decisiones terapéuticas de manera individualizada según ambos criterios. Algunos autores ⁽¹⁶⁵⁾ consideran como primordial para tomar decisiones evaluar la esperanza de vida y el tiempo de beneficio del uso de estatina. Si la persona presenta un esperanza de vida estimada menor de 2 años, o el tiempo de beneficio no excede a dicha esperanza, sería razonable no iniciar o continuar con dichos fármacos.

Hawley et al ⁽¹⁶⁶⁾ propone combinar con la idea anterior las “Geriatrics 5Ms”. Las 5M de geriatría, fueron presentadas en 2017 por especialistas canadienses y estadounidenses ⁽¹⁶⁷⁾ en la reunión anual de la Canadian Geriatrics Society en Toronto. Se trata de una herramienta práctica y fácil de recordar, que define los factores claves de la atención geriátrica : mente (nivel cognitivo, estado de ánimo), movilidad (marcha, equilibrio, caídas y función), medicamentos (polifarmacia, efectos adversos, deprescripción), complejidad múltiple (multimorbilidad, contexto biopsicosocial) y metas/preferencias.

En este paradigma de tanta incertidumbre, existe un punto en común en la gran mayoría de investigadores: para determinar el uso de estatinas en personas mayores de 75 años, es crucial el juicio clínico del médico y una toma de decisiones compartidas atendiendo a las características individuales de cada paciente.

Por ello en esa “individualidad”, es fundamental analizar los posibles factores de riesgo cardiovascular (más allá del LDL o colesterol total) de cada persona.

Reconocida por todas las guías clínicas y sociedades como uno de los principales, se encuentra la diabetes Mellitus. Esta enfermedad crónica conlleva a una alta incidencia de complicaciones micro y macrovasculares que afectan a diversos órganos (cerebro, sistema nervioso, arterias...) pudiendo desembocar en una enfermedad cardiovascular.

Los pacientes diabéticos suelen presentar otros factores o características que favorecen y potencian la aparición de estos eventos. Entre ellos, se destaca la presencia de obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica etc... Esta patología tan prevalente presenta una fuerte asociación con la aparición de enfermedad cardiovascular, aumentando la mortalidad y morbilidad sin excluir edades. Concretando aún más en la población anciana, el estudio Diabetes Care⁽⁴⁾ muestra una influencia clara como factor de riesgo. Es fundamental un buen manejo y seguimiento de la DM que incluya tanto un control óptimo de cifras glucémicas como evitar descompensaciones agudas entre otros. En esta línea, las hipoglucemias, como alteración aguda de la enfermedad en pacientes de edad avanzada, pueden llegar a producir complicaciones importantes. Por ello, se recomienda en ancianos particularizar con glucemias más o menos estrictas según las características de cada paciente. En aquellos más frágiles, los objetivos deberán ser más laxos.

[Escriba aquí]

Otros factores de riesgo como alto nivel de estrés, mayor masa corporal y trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión), eran ya determinados por Osipova IV⁽¹⁶⁸⁾ et al en 2014.

En la humanidad, el ritmo y tipo de vida actual desencadena altos niveles de estrés involucrados en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Además, se suele relacionar con otras entidades patológicas (obesidad, trastorno psiquiátrico...). El estrés crónico produce una activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal así como del sistema nervioso autónomo; este proceso da lugar a un aumento de hormonas como cortisol y catecolaminas que, de por sí, provoca morbimortalidad cardiovascular así como una resistencia insulínica y obesidad visceral. Todo ello, favorece la presencia de diabetes, dislipemia etc. Una vez más se observa la presencia de varios factores de riesgo que se relacionan entre sí como causa multifactorial de un evento cardiovascular.

La obesidad y sobrepeso han sido extensamente investigados y establecidos como precipitantes de eventos cardiovasculares, sin embargo los trastornos psiquiátricos como factor de riesgo cardiovascular independiente son más novedosos. Existen estudios en los últimos años, sobre todo en mujeres, donde se demuestra que la ansiedad o depresión presenta mayor mortalidad cardiovascular a 10 años^{(169), (170)}. Se deduce, que además de los factores genéticos o ambientales ya conocidos, existe una relación entre estilo de vida y la aparición de eventos cardiovasculares. Los trastornos psiquiátricos con un mecanismo similar al del estrés, y en concreto en la depresión, se asocia de manera dosis-dependiente⁽¹⁷¹⁾. En algunos patrones de conductas, como por ejemplo la personalidad tipo A⁽¹⁷²⁾ o D⁽¹⁷³⁾, también se observa dicho comportamiento.

Otra característica es que suelen asociarse a tabaquismo o sedentarismo
[Escriba aquí]

incrementando el riesgo cardiovascular ⁽¹⁷⁴⁾. Diversos estudios de intervención han intentado valorar si la modificación de la función psicosocial aporta mejora en la enfermedad cardiovascular, obteniéndose resultados dispares aunque con tendencia al beneficio. Por tanto, un modo de vida con factores estresantes como los trastornos psiquiátricos deberán ser tenidos en cuenta ante una valoración de riesgo cardiovascular en la población anciana.

Stringhini S et al ⁽¹⁷⁵⁾ daba un paso más y plasmaba el aumento de años de vida a dichas edades con la mejora del estado socioeconómico. La influencia del nivel socioeconómico en la enfermedad ha presentado alta sospecha a lo largo de la historia, pero hasta 1980 no se confirmó su importancia. En Agosto de ese año el Departamento de Salud y Seguridad Social del Reino Unido publicó “the Black Report” ⁽¹⁷⁶⁾, un documento muy detallado donde se demostraba que la desigualdad social influía claramente en el estado de salud. Era el primero en demostrar que las clases sociales más desfavorecidas tenía mayor mortalidad. Desde entonces, las investigaciones han continuado demostrando su influencia: un nivel socioeconómico reducido se asocia a mayor riesgo de AVC ⁽¹⁷⁷⁾ e incluso tienen déficit más severo ⁽¹⁷⁸⁾; un estudio ⁽¹⁷⁹⁾ realizado en una población tan heterogénea y con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares como la hispana, observó que el bajo nivel socioeconómico influye negativamente en todos los pacientes; Escaño R et al ⁽¹⁸⁰⁾ analizó la relación entre mortalidad cardiovascular y el producto interior bruto per cápita en las diferentes comunidades autónomas de España obteniéndose una correlación inversa. Andalucía, como una de las comunidades de mayor pobreza económica, presentaba los peores datos de mortalidad cardiovascular.

Los factores socioeconómicos marcan un estilo de vida que favorece, además, la

presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como puede ser la obesidad o la diabetes mellitus tipos 2. Las diferencias socioeconómicas marcan un factor de riesgo sobre el que todos los territorios deberían incidir para promocionar y mejorar la salud comunitaria. Probablemente, una atención médica universal y gratuita puede ser un modelo eficaz para reducir la desigualdad poblacional y con ello el riesgo cardiovascular.

En 2016, la Sociedad Europea de Cardiología junto a otras sociedades de prevención cardiovascular ⁽²⁾ añade todos esos factores junto a la presencia de enfermedad autoinmune. Todo lo descrito, son resultados comparables a este estudio en el que se confirman dichos factores de riesgo cardiovascular incluyendo la edad como claro factor de riesgo, así como tabaquismo o trastornos psiquiátricos. Una reflexión importante para hacer hincapié en ellos ante el control del riesgo cardiovascular en edad avanzada.

En este estudio existe una desigualdad inicial en algunas variables entre los grupos (tomar o no estatinas). La edad en el grupo con estatinas es mínimamente menor (81,79 Vs 83,07). En el caso de las cifras de colesterol total, se aprecian cifras ligeramente más elevadas en el grupo de pacientes que tomaban estatinas (257,71 mg/dl Vs 249,28 mg/dl), algo clínicamente poco relevante. El porcentaje de diabéticos entre los que tomaban estatinas también fue mayor (32% Vs 20,3%). Al realizar el análisis bivariante en el que se relacionan todas las variables por separado con evento cardiovascular, no se encuentra ninguna relación estadísticamente significativa.

Asimismo, se ha llevado a cabo un análisis multivariante mediante regresión logística binaria en el cual desaparece el efecto confusor que suponen las cifras más elevadas de colesterol total, así como el mayor porcentaje de diabéticos en el grupo que tomaban

fármacos, ajustándose al resultado del resto de variables seleccionadas. Tras el mismo, además de reflejar como factores de riesgo las variables descritas previamente (edad, trastorno psiquiátrico y tabaco), la no toma de estatinas aparece como factor protector. Esta investigación presenta una limitación inherente al diseño: falta de control sobre la calidad de información tanto de la exposición como de la enfermedad. Sin embargo, el centro de salud Molino de la Vega de Huelva cuenta con profesionales muy experimentados en el registro de datos en la historia clínica digital, superando la media del todo el distrito sanitario al que pertenece. Además, a pesar de ser un único centro, presta asistencia a una población de 22.163 habitantes y está ubicado en una zona de la ciudad que abarca desde zonas con alto nivel socioeconómico (zona centro) hasta zonas muy deprimidas con necesidades de transformación social, mediadas por zonas de medio y bajo nivel socioeconómico. La gran variabilidad y, por tanto, alta representación poblacional, aminora dicha limitación.

Por la limitación descrita previamente y posible tamaño muestral insuficiente (a pesar de ser analizados todos los pacientes que cumplían criterios y un seguimiento durante 11 años), los resultados de este estudio difícilmente pueden considerarse definitivos pero si poner en duda la prescripción de estatinas en mayores de 75 años, en prevención primaria.

Se podría plantear si actualmente se está dando la importancia real a las cifras de colesterol en este perfil de pacientes, e incluso cual sería el efecto real de la no toma de estatina.

A la espera de nuevas evidencias, lo más prudente es valorar de manera individual teniendo en cuenta todas las características del paciente (fundamentalmente los principales factores de riesgo cardiovascular) a la hora de prescribir estatinas en prevención primaria en este grupo de edad.

7 CONCLUSIONES

1. Existen diferencias estadísticamente significativas, con aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes mayores de 75 años que toman estatinas respecto a los que no, en prevención primaria.
2. El perfil de pacientes en tratamiento con estatinas a estas edades, es una mujer de 81,79 años, hipertensa, con un CT: 257,71 mg/dl, LDL 172,39 mg/dl, no fumadora y que realiza actividad física habitualmente, sin otros posibles factores de riesgo.
3. En conjunto, la incidencia de enfermedad cardiovascular fue del 25,53%, siendo el principal motivo la demencia vascular.
4. Los eventos cardiovasculares en mayores de 75 años están principalmente asociados a la edad, el trastorno psiquiátrico y el tabaco.
5. En un 44,7% se administró estatinas, siendo la más utilizada simvastatina.
6. Aproximadamente el 2% de los pacientes abandonaron el tratamiento por efectos secundarios , sobre todo por alteración de transaminasas.

8 CONCLUSIONES ADICIONALES

1. Aún no está claro el papel del colesterol total ni LDL en mayores de 75 años, así como su asociación con la mortalidad.
2. El no tomar estatinas tiene un efecto protector en pacientes mayores de 75 años.
3. A la espera de nuevas evidencias, previo a la prescripción de estatinas, lo más prudente es valorar de manera individual teniendo en cuenta todos los posibles factores de riesgo que presente el paciente, así como sus características.
4. La realización de ensayos clínicos aleatorizados, podrían abordar estas importantes lagunas y determinar el uso correcto de estatinas en prevención primaria a estas edades.

9 POSIBLES APLICACIONES PRÁCTICAS EN MAYORES DE 75 AÑOS

En personas mayores de 75 años el uso de estatinas en prevención secundaria esta claramente indicado según la evidencia actual.

En el caso de la prevención primaria la utilización de estos fármacos debe ser valorado de manera minuciosa y siendo prudentes.

Dado que actualmente no está claro el efecto de las cifras de colesterol total y LDL ni tampoco los valores óptimos, es necesario tener en cuenta otro factores de riesgo cómo puede ser la diabetes, la edad, sobrepeso, sedentarismo etc.... Para su decisión es fundamental una evaluación del riesgo cardiovascular de manera multifactorial y qué incluya tanto el riesgo geriátrico como la esperanza de vida .

En el caso de pacientes con alto riesgo cardiovascular y cuyo beneficio sea mayor que el riesgo se recomienda iniciar las estatinas usando aquellas de menor intensidad y a dosis mínima . En otro caso, no se debería iniciar hipolipemiente y recomendar un abordaje no farmacológico haciendo hincapié en los factores de riesgo.

En cuanto a la desprescripción, se recomienda realizar la misma evaluación aplicando los mismo criterios para decidir su continuación o no.

Por los efectos pleiotrópicos que presentan las estatinas, ante situaciones críticas con condiciones y calidad de vida buena y siempre que el beneficio supere los riesgos, podría indicarse en determinadas patologías. Una infección por Covid-19 sería ejemplo de ello.

10 TRABAJOS PUBLICADOS

El artículo “Tratamiento con estatinas en pacientes dislipidémicos mayores de 75 años, en prevención primaria”, debido a restricciones relativas a derechos de autor, ha sido retirado de la tesis.

RESUMEN

Objetivos

Determinar posibles diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre pacientes dislipidémicos mayores de 75 años tratados con estatinas respecto a aquellos que no las toman, en prevención primaria.

Material y métodos

Se realiza un estudio de cohortes retrospectivo en mayores de 75 años con dislipidemia en un centro de salud, entre los años 2005 y 2015. Se estudiaron 329 pacientes (182 en tratamiento con estatinas y 147 sin tratamiento hipolipidemiante) que cumplían los criterios de inclusión (paciente de 75 años o más, en tratamiento con estatinas durante al menos 3 años o no haber realizado ningún tratamiento hipolipidemiante, y en prevención primaria). Las variables de estudio fueron todas aquellas que las últimas guías de riesgo cardiovascular establecen como factor de riesgo, siendo «evento cardiovascular» la variable dependiente. Se realizó un análisis descriptivo e inferencial para variables cuantitativas y cualitativas, así como un análisis multivariante mediante regresión logística binaria.

Resultados

La incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes sin tratamiento con estatinas es de un 15,93% (IC 95% 11,15-21,80), y de un 37,42% (IC 95% 29,87-45,45) en aquellos que sí las tomaban ($p < 0,001$), con un RR de 2,35 (IC 95% 1,58-3,48).

Conclusiones

Existen diferencias estadísticamente significativas con un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes que toman estatinas, respecto a los que no. Se plantea si actualmente se está dando la importancia real a las cifras de colesterol en este perfil de pacientes, así como si la indicación de prescripción de estatinas en mayores de 75 años es adecuada en prevención primaria.

Enlace al texto completo del artículo: <https://doi.org/10.1016/j.semerng.2020.04.006>



Elsevier España, S.L.U.
Av. Josep Tarradellas, 20-30 1ª Planta
08029 Barcelona
Spain
T +34 932000700
F +34 932091136
elsevier.com

Empowering Knowledge

D. José Alonso, en calidad de Publishing Editor de Elsevier España, S.L.U.

CERTIFICA:

Que los Dres. R. Palomo-Rodríguez, J.A. Ortega-Blanco, M. Pedregal-González y R. Serrano-Nogales constan como autores del artículo "Tratamiento con estatinas en pacientes dislipidémicos mayores de 75 años, en prevención primaria" Semergen. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.04.006>, que se ha publicado en la revista Medicina de Familia. SEMERGEN. ISSN: 1138-3593.

Para que así conste y a petición del Dr. R. Palomo Rodríguez, firmo el presente en Barcelona a veintidós de junio de dos mil veinte.

José Alonso
Publishing Editor

11 INFORME SOBRE EL FACTOR DE IMPACTO DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS.

Medicina de Familia-Semergen es una revista de revisión por pares con publicaciones de alta calidad centrada en paciente y comunidad. Presenta un SJR de 0.148. El índice Scimago Journal Rank (SJR) se diferencia del factor de impacto (FI) en abarcar un periodo mayor de contabilización de citas (3 años), limitación de autocitas (solo un 33%) o la inclusión de más revistas (unas 8.000 más aproximadamente). Además, se destaca por ponderar las citas según la relevancia de la revista donde proceden o el área científica a diferencia del FI que se basa en el número de citas solamente. SJR mantiene una cobertura geográfica extensa y solo incluye citas de artículos, ponencias o revisiones de artículos. SJR es un buen índice que mejora las clasificación de las revistas respecto al factor de impacto. Por ello, es una alternativa válida y que Medicina de Familia-Semergen mantiene con buenos datos.

12 OTRA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.

Este Trabajo ha sido presentado en:

- XXXVII Congreso de la Semfyc (Sociedad española de Medicina familiar y comunitaria) celebrado en Madrid del 4 a 6 de mayo de 2017 como póster con defensa.
- 27º Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria Samfyc celebrado en Jaén del 4 al 6 de Octubre de 2018 en formato oral.
- XVI Jornada de la Unidad Docente de Medicina de Familia y Comunitaria celebrada el 14 de Abril de 2018 como ponencia oral.
- Primer Congreso virtual de la Semfyc (Sociedad española de Medicina familiar y comunitaria) celebrado del 15 de septiembre al 15 de noviembre de 2020 en formato póster virtual.

Se ha obtenido un premio accésit en el II premio de investigación de la asociación profesional de informadores técnico sanitario de la provincia de Huelva, celebrado durante las jornadas de médico residentes de Medicina Familiar y Comunitaria de cuarto año, en Abril de 2018.

13 BIBLIOGRAFÍA

1. Millan J, Alegría E, Alvarez-Sala L, Ascaso J, Lahoz C, Mantilla T, et al. Documento abordaje de la dislipidemia. *Clínica e investigación en arterioesclerosis*. 2012; 24(2): p. 102-107.
2. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016; 37(29): p. 2315-2381.
3. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Bairey Merz C, Lloyd-Jones D, et al. Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2013; 129(25): p. S1-S45.
4. American Diabetes Association. Clasificación and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan; 17(42 (Supplement 1)): p. S13-S28.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas M, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368: p. 1279-90.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with

myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004; 364: p. 937-52.

7. Quinto Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(10): p. 937.E1-E66.
8. Dalen J, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: What have we learned ? Am J Med. 2014; 127: p. 364-369.
9. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019.
10. Schwingshackl L, Bogensberger B, Bencic A, Knuppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. J Lipid Res. 2018; 59: p. 1771-1782.
11. Mensik R, Zock P, Kester A, Katan M. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr. 2003; 77: p. 1146-1155.
12. Dattilo A, Kris-Etherton P. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1992; 56: p. 320-328.
13. Huffman K, Hawk V, Henes S, Ocampo C, Orenduff M, Slentz C, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they

exercise? Responses in studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise. *Am Heart J.* 2012; 164: p. 117-124.

14. Kraus W, Houmard J, Duscha B, Knetzger K, Wharton M, McCartney J, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 2002; 347: p. 1483-1492.
15. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, Trimmer C, Lobstein C, Morris S, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-análisis. *Obes Rev.* 2016; 17: p. 1001-1011.
16. Global Burden of Disease 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018; 392: p. 1015-1035.
17. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med.* 2003; 37: p. 283-290.
18. Lopez M. Fitoesteroles y fitoestanoles. Su papel en la prevención cardiovascular. *Revista Elsevier.* 2005 Abril; 4: p. 90-94.
19. Musg-Veloso K, Poon T, Elliot J, Chung C. A comparison of the LDL cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011; 85: p. 9-28.
20. San Mauro I, Collado L, Blumenfeld J, Cuadrado M, Calle M, Hernandez , et al. Efecto de esteroides vegetales en la reducción del colesterol plasmático: ensayo

clínico, controlado, aleatorizado, cruzado y doble ciego. *Nutr Hosp.* 2016 Jun 30; 33(3): p. 279.

21. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg N, Ellegard L, Jessup W, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014; 232: p. 346-360.
22. Farkouh A, Baumgärtel C. Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *Int J Gen Med.* 2019 Apr 30; 12: p. 167-171.
23. Poli A, Barbagallo C, Cicero A, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res.* 2018; 134: p. 51-60.
24. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One.* 2014; 9: p. e98611.
25. Ong Y, Aziz Z. Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Apr; 41(2): p. 170-9.
26. Xue Y, Tao L, Wu S, Wang G, Qian L, Li J, et al. Red yeast rice induces less muscle fatigue symptom than simvastatin in dyslipidemic patients: a single center randomized pilot trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 May; 17(1): p. 127.

27. Shamim S, Al Badarin F, DiNicolantonio J, Lavie C, O'Keefe J. Red yeast rice for dyslipidemia. *Mo Med*. 2013 Jul-Aug; 110(4): p. 349-354.
28. Hachem R, Assemet G, Balayssac S, Martins-Froment N, Gilard V, Martino R, et al. Comparative chemical profiling and monacolins quantification in red yeast rice dietary supplements by H-NMR and UHPLC-DAD-MS. *Molecules*. 2020 Jun; 25(2): p. 317.
29. Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New horizons for the study of dietary fiber and health: a review. *Plan Foods Hum Nutr*. 2016 Mar; 71(1): p. 1-12.
30. Hartley L, May M, Loveman E, Colquitt J, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Sys Rev*. 2016; 1: p. CD011472..
31. Dewell A, Hollenbeck P, Hollenbeck C. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: p. 772-780.
32. Blanco S, Messina M, Li S, Viguiouk E, Chiavaroli L, Khan T, et al. A meta-analysis of 46 studies identified by the FDA demonstrates that soy protein decreases circulating LDL and total cholesterol concentrations in adults. *J Nutr*. 2019 Junio; 149(6): p. 968-981.
33. Ramdath D, Padhi E, Sarfaraz S, Renwick S, Duncan A. Beyond the cholesterol-lowering effect of soy protein: A review of the effects of dietary soy and its

constituentson risk factors for cardiovascular disease. *Nutrients*. 2017 Mar; 9(4): p. pii:E324.

34. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino M, Bernini F, Rivellesse A. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017; 27: p. 2-17.
35. Mas R, Castano G, Illnait J, Fernandez J, Aleman C, Pontigas V, et al. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 65: p. 69-81.
36. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zhen W, Fan J, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol*. 2015; 161: p. 69-81.
37. Jacobson T, Glickstein S, Rowe J, Soni P. Effects of eicosapentaenoic acid. and docosahexaenoic acid on low-density lipoprotein cholesterol and other lipids: a review. *J Clin Lipidol*. 2012; 6: p. 5-18.
38. Oscanoa T, Paredes-Perez N, Lizaraso-Soto F. Seguridad de las estatinas. *Revista de la facultad de Ciencias Médicas*. 2016; 73(4): p. 263-278.
39. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: A 3-dimensional view. *Atherosclerosis Supplements*. 2003; 4(3-8).

40. Nieto-Ramirez I, Cheqwin-Angarita C, Atehortúa L, Sepúlveda L. Las estatinas: química, técnicas analíticas, biosíntesis y farmacocinética. *Vitae*. 2013; 20(1): p. 49-63.
41. Huacuja F, Gómez M, Ortiz J, Soberanes B, Arévalo V, Morales E. Efecto de las estatinas más allá del colesterol. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2006; 14(2): p. 73-88.
42. Mostaza J, Lahoz C, García-Iglesias F, Estirado E, Ruiz-Rivas J, Gonzalez-Alegre T, et al. Uso de las estatinas en prevención primaria. *Inf er Sist Nac Salud*. 2011; 35: p. 46-56.
43. Chegwin-Angarita C, Nieto-Ramirez I, Atehortúa L, Sepúlveda L. Las estatinas: actividad biológica y producción biotecnológica. *Rev Colomb Biotecnol*. 2012 Dic; XIV(2): p. 157-178.
44. Li G, Zhao J, Li B, Zhang X, Ma J, Liu J. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar; 17(3): p. 215-225.
45. De Oliveira P, Da Paixao A, Da Rocha L, Branco A, Pereira M, Barreto de Melo M, et al. Atorvastatin inhibits IL-17^a, TNF, IL-6 and IL-10 in PBMC cultures from patients with severe rheumatoid arthritis. *Inmunobiology*. 2020 Jan; 151908.
46. Myasoedova E, Karmacharya P, Duarte-García A, Davis J, Murad M, Crowson C. Effect of statin use on the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Apr;; p. pii S0049-0172(20)30081-0.

47. Mennickent S, Bravo M, Calvo C, Avello M. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev Med Chile*. 2008; 136: p. 775-82.
48. Villalobos M, Sánchez-Muniz , Acín M, Vaquero M, Higuera F, Bastida S. Similitudes, diferencias y agonismos en los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los ácidos grasos omega-3. *Nutrición Hospitalaria*. 2010; 25(6): p. 889-909.
49. Puttananjaiah M, Dhale M, Gaonkar V, Keni S. Statins: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors demonstrate anti-atherosclerotic character due to their antioxidant capacity. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011; 163(2): p. 215–222.
50. Eichstadt H, Eskotter H, Hoffman I, Amthauer H, Weidinger G. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1995; 76(2): p. 122A-5A.
51. O’Driscoll G, Green D, Taylor R. Simvastatin, an HMGcoenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997; 95(5): p. 1126-31.
52. Marchesi S, Lupattelli G, Siep D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini A, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; 36(5): p. 617-21.
53. Alcaíno H, Castro P, Greig D, Verdejo H, Chiong M, García L, et al. El tratamiento con atorvastatina reduce la actividad de xantina-oxidasa unida al endotelio en

pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: ¿Un posible nuevo efecto pleiotrópico? *Rev Chil Cardiol.* 2009; 28(2): p. 139-49.

54. Lin J, Jia C, Wang Y, Jiang S, Jia Z, Chen Z. Therapeutic potencial of pravastatin for random skin flaps necrosis: involvement of promoting angiogénesis and inhibiting apoptosis and oxidative stress. *Drug Des Devel Ther.* 2019 May; 1(13): p. 1461-1472.
55. Kim M, Myung S, Tran B, Park B. Statins and risk of cáncer: a meta-analysis of randomized, doublé-blind, placebo-controlled trials. *Indian J Cancer.* 2017 Apr-Jun; 54(2): p. 470-477.
56. Zaleska M, Mozenska O, Bil J. Statins use and cáncer:an update. *Future Oncol.* 2018 Jun; 14(15): p. 1497-1509.
57. Vallianou N, Konstantinou A, Kougias M, Kazazis C. Statins and cáncer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014 Jun; 14(5): p. 706-12.
58. Smyth L, Blunt D, Gatov E, Nagamuthu C, Croxford R, Mozessohn L, et al. Statin and cyclooxygenase-2 inhibitors improve survival in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: a large population-based study of 4913 subjects. *Br J Haematol.* 2020 Apr.
59. Higashi T, Hayashi H, Kitano Y, Yamamura K, Kaida T, Arima K, et al. Statin attenuates cell proliferative ability via TAZ(WWTR1) in hepatocellular carcinoma. *Med Oncol.* 2016 Nov; 33(11): p. 123.

60. Archibugi L, Arcidiacono P, Capurso G. Statin use is associated to a reduced risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019 Jan; 51(1): p. 28-37.
61. Beckwitt C, Brufsky A, Oltvai Z, Wells A. Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2018 Nov; 20(1): p. 144.
62. Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, Yazdani-Charati J, Salehifar E, Hosseinimehr S. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Feb; 75(2): p. 171-178.
63. Mundy H, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science.* 1999 Dec; 286(5446): p. 1946-9.
64. Pacheco-Pantoja E, Alvarez-Nemegyei J. Estatinas y osteoporosis: una promesa latente. *Reumatología Clínica.* 2014 Jul-Aug; 10(4): p. 201-203.
65. Rattazzi M, Faggini E, Buso R, Di Virgilio R, Puato M, Plebani M, et al. Atorvastatin reduces circulating osteoprogenitor cells and T-cell RANKL expression in osteoporotic women: implications for the bone-vascular axis. *Cardiovasc Ther.* 2016 Feb; 34(1): p. 13-20.
66. Peña J, Aspberg S, MacFadyen J, Glynn R, Solomon D, Ridker P. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015 Feb; 175(2): p. 171-7.

67. Reid I, Haya W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Caza D, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID Study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease. *Lancet*. 2001 Feb; 357(9255): p. 509-512.
68. An T, Hao J, Sun S, Li R, Yang M, Cheng G, et al. Efficacy of statins for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017 Jan; 28(1): p. 47-57.
69. Braga J, Abreu A, Rios C, Trovão L, Silva D, Cysne D, et al. Prophylactic treatment with simvastatin modulates the immune response and increases animal survival following lethal sepsis infection. *Front Immunol*. 2018 Sept; 9: p. 2137.
70. Lyu X, Cai G, Xu Q, Hu C, Yan M, Zhang H. Endothelial protective effect of simvastatin on coagulation system in septic rats. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2020 Jan; 59(1): p. 52-57.
71. Pertzov B, Eliakim-Raz N, Atamna H, Trestioreanu A, Yahav D, Leibovici L. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) for the treatment of sepsis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Mar; 25(3): p. 280-289.
72. Kruger P, Bailey M, Bellomo R, Cooper D, Harward M, Higgins A. A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr; 187(7): p. 743-50.
73. Patel J, Snaith C, Thickett D, Linhartova L, Melody T, Hawkey P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the

severity of sepsis in Ward patients(ASEPSIS trial). Crit Care. 2010 Dec; 16(6): p. R231.

74. Dinglas V, Hopkins R, Wozniak A, Hough C, Morris P, Jackson J, et al. One-year outcomes of rosuvastatin versus placebo in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome:prospective follow-up of SAILS randomised trial. Thorax. 2016 May; 71(5): p. 401-10.
75. Sapey E, Patel J, Greenwood H, Walton G, Grudzinska F, Parekh D, et al. Simvastatin improves neutrophil function and clinical outcomes in pneumonia. A pilot randomized controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Nov; 200(10): p. 1282-1293.
76. Ruiz-Rebollo M, Muñoz-Moreno M, Mayo-Iscar A, Udaondo-Cascante M, Nistal R. Statin intake can decrease acute pancreatitis severity. Pancreatology. 2019 Sept; 19(6): p. 807-812.
77. Cheng C, Kung C, Chen F, Cheng H, Tsai T, Hsiao S, et al. Impact of prior statin use on mortality in patients with type 2 diabetes mellitus and bloodstream infection. J Int Med Res . 2019; 47(8): p. 3636-3647.
78. Hu S, Hsieh M, Lin T, Liao S, Hsieh V, Chiang J, et al. Statins improve the long-term prognosis in patients who have survived sepsis:a nationwide cohort study in Taiwan (STROBE complaint). Medicine (Baltimore). 2019 Apr; 98(17): p. e15253.
79. Loera-Valencia R, Goikolea J, Parrado-Fernandez C, Merino-Serrais P, Maioli S. Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing alzheimer's

disease:potential novel targets for treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Jun; 190(104-114).

80. Reitz C, Tang M, Manly J, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger J. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2008 Mar; 25(3): p. 232-237.
81. Anstey K, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia:review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56: p. 215-228.
82. Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for alzheimer's disease – epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand.* 2006; 114: p. 50-57.
83. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statin for the prevention of dementia. *Cochane Database Syst Rev.* 2016 Jun; 1: p. CD003160.
84. Real G, Jimenez-Baranda S, Mira E, Lacalle R, Lucas P, Gomez Moutón C, et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulation RHO activity. *J Exp Med.* 2004 Aug; 200(4): p. 541-547.
85. Marakasova E, Eisenhaber B, Maurer-Stroh S, Eisenhaber F, Baranova A. Prenylation of viral proteins by enzymes of the host:virus-driven rationale for therapy with statins and FT/GGT1 inhibitors. *Bioessays.* 2017 Oct; 39(10).
86. Weiss L, Chevalier M, Assoumou L, Paul J, Alhenc-Gelas M, Didier C, et al. Rosuvastatin is effective to decrease CD8 T-Cell activation only in HIV-infected

patients with high residual T-Cell activation under antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr; 71(4): p. 390-8.

87. Nakanjako D, Ssinabulya I, Nabatanzi R, Bayigga L, Kiragga A, Joloba M, et al. Atorvastatin reduces T-Cell activation and exhaustion among HIV-infected cART-treated suboptimal immune responders in Uganda: a randomised crossover placebo-controlled trial. *Trop Med Int Health*. 2015 Mar; 20(3): p. 380-90.
88. Engelmann M, Svendsen J. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2005; 26: p. 2083-92.
89. Dernellis J, Panaretou M. Effect of C-reactive protein reduction on paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2005; 150: p. 1064.
90. Kourliouros A, De Souza A, Roberts N, Marciniak A, Tsiouris A, Valencia O, et al. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85: p. 1515-20.
91. Biton Y, Goldenberg I, Kutyla V, Zareba W, Szepietowska B, McNitt S, et al. Effects of statins on first and recurrent supraventricular arrhythmias in patients with mild heart failure (from the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy). *Am J Cardiol*. 2015 Dec; 116(12): p. 1869-74.
92. Pierri M, Crescenzi G, Zingaro C, D'Alfonso A, Capestro F, Scocco V, et al. Prevention of atrial fibrillation and inflammatory response after on-pump coronary artery bypass using different statin dosages: a randomized controlled trial. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jul; 64(7): p. 395-402.

93. Fecchi K, Anticoli S, Peruzzo D, Lessi E, Gagliardi M, Matarrese P. Coronavirus interplay with lipids rafts and autophagy unveils promising therapeutic targets. *Front Microbiol.* 2020 Aug 11; 11: p. 1821.
94. Radenkovic D, Chawla S, Pirro M, Shakebkar A, Banach M. Cholesterol in relation to covid-19:Should we care about it? *J Clin Med.* 2020 Jun 18; 9(6): p. 1909.
95. Gordon D. Statins may be a key therapeutic for Covid-19. *Med Hypotheses.* 2020 Jun 18;(144): p. 110001.
96. Pratelli A, Colao V. Role of the lipid rafts in the life cycle of canine coronavirus. *J Gen Virol.* 2015 Feb; 96(Pt 2): p. 331-337.
97. Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. [Online].; 2020 [cited 2020 Sep 8. Available from: [102139/ssrn.3544826](https://www.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3544826).
98. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol.* 2020 May-Jun; 14(3): p. 297-304.
99. Kunal S, Gupta K, Gupta S. Statins in Covid-19: a new ray of hope. *Heart Lung.* 2020 Aug; s0147-9563(20): p. 30312-5.
100. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (covid-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27; 5(7): p. 1-8.

101. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May; 46(5): p. 846-848.
102. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229): p. 1054-1062.
103. Rogers A, Guan J, Trchounian A, Hunninghake G, Kaimal R, Desai M, et al. Association of elevated plasma interleukin-18 level with increased mortality in a clinical trial of statin treatment for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2019 Aug; 47(8): p. 1089-1096.
104. Goldstein M, Poland G, Graeber C. Are certain drugs associated with enhanced mortality in COVID-19? *QJM.* 2020 Jul 1; 113(7): p. 509-510.
105. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr; 18(4): p. 844-847.
106. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jul; 506: p. 145-148.
107. Zhang X, Qin J, Cheng X, Shen L, Zhao Y, Yuan Y, et al. In hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020 Aug 4; 32(2): p. 176-187.

108. Siang C, Shahzad S. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020 Aug 12; S0002-9149(20): p. 30823-7.
109. Rodriguez G, Trelles D, Yanez M, Chung C, Trelles V, HJ F. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU;a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020 Jul 14; 24(1): p. 429.
110. Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo J, Byttebier G, De Tre G, al e. The effects of ARBs,ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing Home residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 Jul; 21(7): p. 909-914.
111. Poyiadji N, Cormier P, Patel P, Hadied M, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology.* 2020 May; 14: p. 201955.
112. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S. Statin therapyin COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Jul 1; 6(4): p. 258-259.
113. Katsiki N, Banach M, Mikhailidis D. Lipid-lowering therapy and reinin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in the era of the COVID-19 pandemic. *Arch Med SCI.* 2020 Apr 14; 16(3): p. 485-489.
114. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan,China. *JAMA.* 2020 Feb 7; 323(11): p. 1061-1069.
115. Frias M, Diaz A, Diaz B. Lipid treatment in the period COVID-19. *Semergen.* 2020 Jul 1; s1138-3593(20): p. 30206-9.

116. Reiner Z, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T, et al. Statins and the COVID-19 main protease:in silico evidence on direct interaction. Arch Med Sci. 2020 Apr 25; 16(3): p. 490-496.
117. Dashti-Khavidaki S, Khalili H. Considerations for statin therapy in patients with COVID-19. Pharmacotherapy. 2020 May; 40(5): p. 484-486.
118. DG K. Are statins safe in patients with COVID-19? J Clin Lipidol. 2020 Jun; S1933-2874(20): p. 30209-9.
119. Maiques A, Franch M, Fluixa A. Estatinas:eficacia,seguridad e indicaciones. Inf Ter Sist Nac Salud. 2004; 28: p. 89-100.
120. Nguyen K, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz R, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. Eur J Clin Pharmacol. 2018 Sep; 74(9): p. 1099-1109.
121. Boulanger-Piette A, Bergeron J, Desgreniers , Côté-Levesque , Brassard , Joannise D, et al. Statin intolerance and associated muscular dysfunctions. Med Sci (Paris). 2015 Dec; 31(12): p. 1109-14.
122. Tiniakou E, Christopher-L S. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins: history and recent developments. Curr Opin Rheumatol. 2017 Nov; 29(6): p. 604-611.
123. Alvarez J, Lopez-Torres J, Galdon P, Garcia E, Naharro F. Interacciones farmacológicas de las estatinas. Atención Primaria. 2003 Marzo; 31(4): p. 222-226.

124. Polok K, Lesniak W. Klinicznie istotne interakcje statyn z innymi lekami stosowanymi w chorobach sercowo-naczyniowych. Podsumowanie stanowiska American Heart Association 2016". Med. Prakt. 2017; 3: p. 14-21.
125. Hougaard M, Bruun M, Shlenslaeger T, Arnspang S, Bach A, Bjerregaard T, et al. Interaction Potential Between Clarithromycin and Individual statins-A Systematic Review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020 Apr; 126(4): p. 307-317.
126. Suarez C, Salzberg S, Alvariñas J, Cean P, Folino C, Bragagnolo J, et al. Interacciones farmacológicas de estatinas con agentes antidiabéticos no insulínicos. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. 2017 Junio; 51(2): p. 47-57.
127. GARCIA A, GULIN J, SEMPERE P, GONZALEZ C, MARTINEZ R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. Farmacia Hospitalaria. 2012 Marzo-Abril; 36(2): p. 97-108.
128. Brotons C, Moral I, Fernandez D, Cuixart L, Soteras A, Puig M. Evaluación de las nuevas tablas de riesgo cardiovascular SCORE OP para pacientes mayores de 65 años. Revista Española de Cardiología. 2016 Octubre; 69(10): p. 981-983.
129. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. J Epidemiol Community Health. 2007; 61: p. 40-7.
130. Mccauley M, Mooney K. LDL-C levels in older people: cholesterol homeostasis and the free radical theory of ageing convergen. Med Hypotheses. 2017 Jul; 104: p. 15-19.

131. Jacobs J, Cohen A, Ein-Mor E, Stessman J. Cholesterol, statins and longevity from age 70 to 90 years. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Dec; 14(12): p. 883-8.
132. Salehe S, Shati M, Keshtkar A, Kazem S, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016 Mar 24; 6(3): p. e010989.
133. Alhawassi T, Krass I, Bajorek B, Pont L. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014 Dec 1; 9: p. 2019-86.
134. Oscanoa T, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jun; 73(6): p. 759-770.
135. Payne R. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med (Lond)*. 2016 Oct; 16(5): p. 465-469.
136. Al-Musawe L, Martins A, Raposo J, Torre C. The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Sept; 155: p. 107804.
137. Gutierrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero A, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jul; 84(7): p. 1432-1444.

138. Luymes C, Van der Kleij R, Poortvliet R, Ruijter W, Reis R, Numans M. Deprescribing potentiallly inappropriate preventive cardiovascular medication:barriers and enablers for patients and general practitioners. *Ann Pharmacother.* 2016 Jun; 50(6): p. 446-54.
139. Djatche L, Lee S, Singer D, Hegarty S, Lombardi M, Maio V. How confident are physicians in deprescribing for the elderly and what barriers prevent deprescribing? *J Clin Pharm Ther.* 2018 Aug; 43(4): p. 550-555.
140. Page A, Clifford R, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer C. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health:a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Sep; 82(3): p. 583-623.
141. Fierro D. Tratamiento del anciano con dislipemia. *Medicina de Familia. Semergen.* 2014 Mayo; 40(s1): p. 17-21.
142. Yamwong P, Assantachai P, Amornrat A. Prevalence of dyslipidemia in the elderly in rural areas of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2000 Mar; 31(1): p. 158-62.
143. Liu J CZYFCWHJLD. Prevalence and influencing factors of dyslipidemia among the elderly in Changsha: a community-based study. *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban.* 2014 Aug; 39(8): p. 797-801.
144. Retornaz F, Beliard S, Gremeaux E, Chiche L, Lagarde L, Andrianasolo M, et al. Statin and Cardiovascular Diseases After 75 Years. *Rev Med Interne.* 2016 Sep; 37(9): p. 625-31.

145. Ravnskov U, Diamond D, Hama R, Hamazaki T, Hammarskjöld B, Hynes N, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly:a systematic review. *BMJ Open*. 2016 Jun; 6(6): p. e010401.
146. Sniderman A, Islam S, McQueen M, Pencina M, Furberg C, Thanassoulis G, et al. Age and cardiovascular risk attributable to apolipoprotein B, Low-density lipoprotein cholesterol or non-high-density lipoprotein cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2016 Oct; 5(10): p. e003665.
147. Mazza E, Salvati M, Ferro Y, De Bonis D, Gorgone G. Lack of association between LDL-cholesterol and carotid intima-media thickness in elderly women. *G Ital Cardiol*. 2017 Nov; 18(11): p. 787-791.
148. Baptista L, Teixeira M, Martins R. Statin combined with exercise training is more effective to improve functional status in dyslipidemic older adults. *Scand J Med Sci Sports*. 2018 Dec; 28(12): p. 2659-2667.
149. Strandberg T, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and Treatment of Older Patients With Hypercholesterolemia: A Clinical Review. *JAMA*. 2014 Sep 17; 312(11): p. 1136-44.
150. Shepherd J, Blauw G, Murphy M, Bollen E, Buckley B, Cobbe S, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *LANCET*. 2002 Nov 23; 360(9346): p. 1623-30.

151. Sever P, Dahlof B, Poulter N, 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). *Lancet*. 2003 Apr 5; 361(9346): p. 1149-58.
152. Han B, Sutin D, Williamson J, Davis B, Piller L, Pervin H, 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 Jun 1; 177(7): p. 955-965.
153. Ramos R, Comas M, Martí R, Ballo E, Ponjoan A, Alves L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes:retrospective cohort study. *BMJ*. 2018 Sep 5; 362: p. k3359.
154. Singh S, Zieman S, Go A, Fortmann S, Wenger N, Fleg J, et al. Statins for primary prevention in older adults moving toward evidence based decision makin. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Nov; 66(11): p. 2188-2196.
155. Cholesterol treatment trialists' collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019 Feb 2; 393(10170): p. 407-415.

156. Kim K, Lee C, Shim C, Kim J, Kim B, Park S, et al. Statin and clinical outcomes of primary prevention in individuals aged >75 years: The Scope-75 study. *Atherosclerosis*. 2019 May; 284: p. 31-36.
157. Eliat-Tsanani S, Mor E, Schonmann Y. Statin use over 65 years of age and all-cause mortality: a 10 year follow-up of 19518 people. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Oct; 67(10): p. 2038-2044.
158. Orkaby A, Driver J, Ho Y, Lu B, Costa L, Honerlaw J, et al. Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older. *JAMA*. 2020 Jul 7; 324(1): p. 68-78.
159. Kostis J, Giakoumis M, Zinonos S, CabrerA J, Kostis W. Meta-Analysis of usefulness of treatment of hipercholesterolemia with statins for primary prevention in patients older than 75 years. *Soy J Cardiol*. 2020 Apr 15; 125(8): p. 1154-1157.
160. Yebyo H, Aschmann H, Menges D, Boy C, Puhan M. Net benefit of statins for primary prevention of cardiovascular disease in people 75 years or older: a benefit-harm balance modeling study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019 Sep 25; 10: p. 2040622319877745.
161. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *European Heart Journal*. 2019; 40(43): p. 3516-3525.

162. Kutner J, Blarchford P, Taylor D, Ritchie C, Bull J, Fairclough D, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced life-limiting illness:a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015 May; 175(5): p. 691-700.
163. Bonnet F, Benard A, Poulizac P, Alfonso M, Maillard A, Salvo F, et al. Discontinuing statins or not in the elderly?study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020 Apr 19; 21(1): p. 342.
164. Gomez-Huelgas R, Martinez-Selles M, Formiga F, Aleman J, Camafort M, Galve E. Tratamiento de los factores de riesgo vascular en el paciente mayor de 80 años. *Medicina Clínica.* 2014; 143(3): p. 134-134.
165. Lee S, Kim C. Individualizing prevention for older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Feb; 66(2): p. 229-234.
166. Hawley C, Roefaro J, Forman D, Orkaby A. Statins for primary prevention in those aged 70 years and older:a critical review of recent cholesterol guidelines. *Drugs Aging.* 2019 Aug; 36(8): p. 687-699.
167. Tinetti M, Huang A, Molnar F. The Geriatrics 5M's:a new way of communicating what we do. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Sep; 65(9): p. 2115.
168. Osipova I, Pyrikova N, Antropova O, Komissarova I, Miroshnichenko A. Effect of psychosocial stress on the level anxiety,depression and behavioral risk factors of cardiovascular diseases in men. *Kardiologija.* 2014; 54(3): p. 42-5.
169. Butnorienė J, Bunevicius A, Saudargiene A, Nemeoff C, Norkus A, Cicienienė V, et al. Metabolic Syndrome, major depression generalized anxiety disorder,and ten-

year all-cause and cardiovascular mortality in middle aged and elderly patients. *Int J Cardiol.* 2015; 190: p. 360-6.

170. Albert M, Durazo E, Slopen N, Zalavsky A, Buring J, Silva T, et al. Cumulative psychological stress and cardiovascular disease risk in middle aged and olderwomen:rationale,design and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2017 Oct; 192: p. 1-12.
171. Lesperance F, Frausure-Smith N, Talajic M, Bourassa M. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 105: p. 1049-1053.
172. Smith P, Blumenthal J. Psychiatric and behavoiral aspects of cardiovascular disease:Epidemiology,mechanisms and treatment. *Revista española de cardiologia.* 2011 Oct; 64(10): p. 924-933.
173. Mazon-Ramos P. Cardiovascular Risk in the 21st Century, Identifying Risk in Primary Prevention. Controlling Risk in Secondary Prevention. *Revista española de cardiologia.* 2012 Feb; 65(s2): p. 3-9.
174. Lett H, Blumental J, Babyak M, Sherwood A, Strauman T, Robins C, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med.* 2004; 66: p. 305-315.
175. Stringhini S, Carmelo C, Jokela M, Avendaño M, McCrory C, Errico A, et al. Socioeconomic status, non-comunicable disease risk factors and walking speed in

older adults:multi-cohort population based study. BMJ. 2018 Mar 23; 360: p. k1046.

176. Department of health and social security. Inequalities in health.The black report:a summary and comment. 1980..

177. Kerr G, Slavin H, Clark D, Coupar F, Langhorne P, Stott D. Do vascular risk factors explain the association between socioeconomic status and stroke incidence:a meta-analysis. Cerebrovasc Dis. 2011; 31(1): p. 57-63.

178. Ker G, Higgins P, Walters M, Ghosh S, Wright F, Langhorne P, et al. Socioeconomic status and transient ischaemic attack/stroke: a prospective observational study. Cerebrovasc Dis. 2011; 31(2): p. 130-7.

179. Shaw P, Chandra V, Escobar G, Robbins N, Rowe V, Macsata R. Controversies and evidence for cardiovascular disease in the diverse Hispanic population. J Vasc Surg. 2018 Mar; 67(3): p. 960-969.

180. Escaño R, Perez L, Rodríguez E, Gómez J, Teresa E, Jimenez M. Enfermedad cardiovascular y producto interior bruto en España: análisis de correlación por comunidades autónomas. Revista Española de Cardiología. 2017 Mar; 70(3): p. 210-212.