

QUIN ÉS EL BENEFICI DE L'ÚS DE LES ESTATINES EN LA GENT GRAN?

Carlos Martin Cantera

Metge. Equip d'Atenció Primària Passeig de Sant Joan. Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut

Noemí Villén Romero

Farmacèutica. Àrea del Medicament. Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut

Neus Pagès Puigdemont

Farmacèutica. Servei de Farmàcia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Joan Torras Borrell

Metge. Equip d'Atenció Primària Passeig de Sant Joan. Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut

Resum

La majoria d'estudis realitzats amb estatines en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular han inclòs persones menors de 80 anys. D'altra banda, els mecanismes fisiopatològics de la malaltia cardiovascular van canviant al llarg de la vida. Malgrat això, les recomanacions del tractament hipolipemiant es basen en una extrapolació dels resultats obtinguts en pacients més joves.

L'eficàcia de les estatines en edats avançades s'ha demostrat en diversos estudis, però on s'observa un benefici més clar és en la prevenció secundària d'esdeveniments cardiovasculars, ja que redueix el risc de la mortalitat global, la de causa cardiovascular, el risc d'ictus i l'infart agut de miocardi (IAM).

En canvi, el seu ús en prevenció primària és controvertit i l'evidència disponible en pacients d'edat avançada, especialment en aquells amb 80 anys o més, no permet concloure que hi hagin aquests beneficis. Un dels efectes adversos més destacats de les estatines és la miopatia, la incidència de la qual augmenta amb l'edat i si el pacient presenta alteració hepàtica o insuficiència renal. També augmenta la incidència d'efectes adversos quan les estatines s'administren concomitantment amb gemfibrozil o inhibidors potents de l'isoenzim 3A4 del citocrom P450, com ci-

closporina, antibiòtics macròlids i antifúngics azòlics, entre molts d'altres.

Cal analitzar el benefici net del tractament amb estatines front el risc incrementat de patir efectes adversos, especialment en els pacients de 80 anys o més en tractament amb estatines per a la prevenció primària, ja que el balanç benefici-risc pot ser desfavorable.

Paraules clau: edat avançada, estatines, prevenció primària.

Introducció

La inversió de la piràmide de població és un fet de gran rellevància per les repercussions socials, sanitàries i econòmiques. Aquesta situació és conseqüència de diferents factors directes (disminució de la mortalitat i augment de l'esperança de vida) i indirectes (reducció de la natalitat, canvis en l'estructura etària i migracions).

A Catalunya, la població més gran de 80 anys representa el 5,5% del total de població, xifra similar a la resta de l'Estat espanyol (5,5%) i superior a la de la Unió Europea (4,9%). Pel que fa a l'esperança de vida de les dones a Catalunya és de 85,3 anys, mentre que la dels homes és de 79,5.¹ Segons les dades de la darrera Enquesta nacional de salut, entre la població major de 75 anys, el 42% dels homes i el 31% de les dones valoren positivament el seu estat de salut i, entre els més grans de 85 anys, ho fan el 32% dels homes i el 29% de les dones.² Les malalties del sistema circulatori són la primera causa de mortalitat de la gent més gran de 75 anys en ambdós sexes.¹ Les projeccions de població de Catalunya a mitjà i llarg termini estimen que a l'any 2040 la població major de 65 anys suposarà el 26,6% de la població total.

Segons el Programa d'activitats preventives i de promoció de la salut (PAPPS), la prevenció en l'àmbit de la salut ha de començar a edats més primerenques, i s'ha de posar èmfasi en els estils de vida saludables al llarg de tota la vida. La detecció i el tractament precoç del deteriorament funcional es consideren activi-

tats preventives en la gent gran. Per tant, l'objectiu de la prevenció primària no és tant l'augment de l'esperança de vida, sinó l'augment d'esperança de vida activa o sense deteriorament funcional.³

La prevenció primària no farmacològica en la malaltia cardiovascular en la gent gran inclou evitar el tabac, seguir hàbits d'alimentació saludable, fer activitat física regular i eliminar l'excés de pes.⁴

D'altra banda, una de les principals incerteses del maneig de la malaltia cardiovascular en gent gran ve donada perquè continua sense estar clar quin és el nivell òptim de colesterol en majors de 80 anys. Els mecanismes fisiopatològics van canviant al llarg de la vida i es fa l'assumpció que la hipercolesterolèmia és un factor de risc cardiovascular basant-se en una extrapolació de les dades en població d'adults joves.⁵ Però paradoxalment s'ha observat que els pacients de major edat pateixen més ictus hemorràgics, que estan menys relacionats amb la hipercolesterolèmia.⁶

En aquest sentit, en la gent gran només el colesterol HDL (cHDL) s'ha associat a un augment de risc d'esdeveniments cardiovasculars⁵ i estudis observacionals en població amb persones de 80 anys o més assenyalen que nivells de colesterol total (CT) inferiors a 5,5 mmol/l (212 mg/dl) es relacionen amb una major mortalitat global i que, per tant, l'ús d'estatines en aquests pacients podria ser perjudicial.⁷

Benefici de les estatines en gent gran

Els pacients d'edat avançada estan poc representats en els assaigs clínics, per tant, l'evidència disponible en aquesta població és molt limitada i es manté la incertesa en el maneig d'aquests pacients.

Els resultats d'assaigs clínics i metanàlisis en pacients majors de 65 anys en tractament amb estatines per a la prevenció secundària han evidenciat que redueixen el risc de la mortalitat global, la de causa cardiovascular, el risc d'ictus i el d'infart agut de miocardi⁸. No obstant això, en aquells pacients sense malaltia cardiovascular establerta no està tan clar aquest benefici, especialment en els pacients majors de 80 anys atès que l'evidència disponible és encara menor. D'altra banda, una revisió recent australiana recorda que l'ús d'altres dosis d'estatines o d'estatines d'alta potència no incrementa l'efectivitat, però sí augmenta el risc d'efectes adversos (com miopatia, deteriorament cognitiu i diabetis).⁹

Eficàcia i efectivitat de les estatines en prevenció primària en pacients d'edat avançada

L'estudi **PROSPER**¹⁰ és l'únic assaig clínic prospectiu, aleatoritzat i comparat amb placebo realitzat específicament en pacients d'edat avançada (entre 70-82 anys). L'objectiu era determinar l'efecte de

pravastatina (40 mg) tant en prevenció primària com secundària. Es van incloure 5.804 pacients, el 56% (3.238) dels quals no patia malaltia cardiovascular a l'inici. Els resultats assenyalen que el tractament amb pravastatina 40 mg disminuïa un 34% els nivells de colesterol LDL (cLDL) i reduïa un 15% la variable combinada de mort coronària, IAM no letal i ictus comparat amb placebo (HR 0,85; IC95% 0,75-0,97). No obstant això, aquest benefici no es va observar en pacients en prevenció primària (HR 0,95; IC95% 0,77-1,15). En el total de pacients inclosos, tampoc es van observar diferències estadísticament significatives en el risc d'ictus (HR 1,03; IC95% 0,81-1,31) ni en els atacs isquèmics transitoris (HR 0,75; IC95% 0,55-1). També es va observar una tendència al fet que el tractament és menys eficaç en dones (4% en dones vs. 23% en homes), sense arribar a ser estadísticament significatiu.

L'estudi **ALLHAT-LLT**¹¹ és un assaig clínic multicèntric, aleatoritzat i no cec d'un subgrup de pacients de l'assaig ALLHAT. L'objectiu principal era determinar si pravastatina (40 mg) comparada amb l'atenció estàndard en una cohort de pacients amb hipertensió, dislipèmia moderada i almenys un factor de risc addicional de malaltia coronària reduïa la mortalitat per qualsevol causa. Es van incloure 10.355 pacients dels quals un 49% eren dones, un 14% tenien història prèvia de malaltia coronària i un 35% *diabetis mellitus* tipus 2 (DM2). Després d'un seguiment mitjà de 4,8 anys, els nivells de CT van disminuir un 17% en el grup de pravastatina i un 8% en el grup d'atenció estàndard. En aquells pacients en què es van determinar els nivells de cLDL, la disminució d'aquests va ser del 28% en el grup de pravastatina i de l'11% en el grup d'atenció estàndard. Els resultats relatius a l'objectiu primari (mortalitat per qualsevol causa) van ser similars en ambdós grups (RR = 0,99; IC95% 0,89-1,11) amb una taxa de mortalitat als 6 anys del 14,9% en el grup pravastatina i del 15,3% en el grup d'atenció estàndard. Pel que fa als de l'objectiu secundari (IAM no letal i mort per malaltia coronària), la disminució no era estadísticament significativa entre els dos grups (RR = 0,91; IC95% 0,79-1,04), amb una taxa als 6 anys de 9,3% vs. 10,4%, respectivament.

Per tant, aquest estudi evidencia que no hi ha benefici en pacients ancians atès que el 55% dels més de 10.000 pacients inclosos tenien 65 anys o més.

L'any 2013 es van publicar els resultats de l'estudi d'extensió del ALLHAT-LLT on es va avaluar si les diferències en morbimortalitat persistien o havien canviat. Es va fer un seguiment mitjà de 8,8 anys (el màxim seguiment va ser de 12,7 anys) i no es van observar diferències quant a mortalitat en ambdós grups (HR = 0,96, IC95% 0,89-1,03) ni tampoc amb els objectius secundaris¹², tot i ser concordants amb l'estudi ALLHAT-LLT.

L'estudi **ASCOT-LLA**¹³ tenia per objectiu determinar els beneficis de la disminució del colesterol en la prevenció primària d'esdeveniments cardiovas-

culars en pacients hipertensos tractats farmacològicament que no eren considerats dislipèmics i amb almenys tres dels següents factors de risc: hipertròfia del ventricle esquerre, DM2, malaltia arterial perifèrica, ictus o atac isquèmic transitori previ, home, edat ≥ 55 anys, microalbuminúria o proteïnúria, consum de tabac, ràtio CT/cHDL ≥ 6 o antecedents familiars de malaltia coronària prematura. Es van aleatoritzar 10.305 pacients per rebre atorvastatina 10 mg al dia o placebo. Després d'una mitjana de seguiment de 3,3 anys es va observar una reducció del 36% de la variable principal (variable combinada d'esdeveniments cardiovasculars letals i infart de miocardi no letal) en el grup d'atorvastatina (HR = 0,64, IC95% 0,50-0,83). També hi va haver una reducció del risc d'ictus (HR = 0,73; IC95% 0,56-0,96), però no es va observar un canvi significatiu en la mortalitat global (HR 0,87; IC95% 0,71-1,06). Aquest estudi va trobar una manca de benefici de les estatines en prevenció primària en dones (HR 1,1; IC95% 0,57-2,12).

En una anàlisi *post hoc* de la cohort d'ASCOT en pacients d'alt risc cardiovascular amb edats compreses entre 70 i 79 anys (n = 2.416), la prevenció d'ictus va ser similar a aquella observada en pacients menors de 70 anys.

Un altre assaig en prevenció primària és l'**estudi JUPITER**¹⁴, que pretenia determinar si aquelles persones amb uns nivells alts de la proteïna C reactiva (PCR), però sense presentar hiperlipidèmia, es beneficiaven de l'efecte preventiu de les estatines en disminuir els nivells de PCR i colesterol. Es van incloure 17.802 pacients amb cLDL < 130 mg/dl i una PCR ≥ 2 mg/l i es van aleatoritzar per rebre rosuvastatina (20 mg al dia) o placebo. Malgrat que en el grup de rosuvastatina es va observar una reducció del 44% (HR = 0,56; IC95% 0,46-0,69), en la variable principal (variable combinada d'IAM, ictus, revascularització arterial, hospitalització per angina inestable i mortalitat per causes cardiovasculars) no es van trobar diferències en la mortalitat de causa cardiovascular ni global.

D'altra banda, aquest estudi va incloure la cohort de pacients de gènere femení més gran en prevenció primària (n = 6.801), en la qual es va observar una reducció de l'objectiu primari similar a la del grup de gènere masculí. El nombre de pacients majors de 75 anys era reduït i el benefici en pacients d'aquesta edat no es va poder establir.

No obstant això, aquest estudi té importants biaixos que poden fer que realment el benefici en prevenció primària de rosuvastatina sigui limitat. Entre ells cal destacar que l'objectiu principal era una variable composta d'entitats molt heterogènies que podien conduir a interpretacions errònies, la finalització prematura de l'estudi pels resultats beneficiosos en el grup de rosuvastatina en un moment donat ja que magnifica els resultats, el fet que el paper de la PCR encara no està establert en la patogènesi de l'aterosclerosi i els potencials conflictes d'interessos dels autors.¹⁵

Una metanàlisi publicada l'any 2009 per *Brugts et al.* de 10 assaigs clínics va avaluar l'efecte de les estatines en 70.388 pacients en prevenció primària amb alt risc cardiovascular (risc de mort cardiovascular o infart de miocardi no letal > 20% a 10 anys) en funció de l'edat (majors o menors de 65 anys). La mitjana de temps en tractament va ser de 4,1 anys. En els pacients majors de 65 anys les estatines no van reduir de forma estadísticament significativa la mortalitat global (OR 0,95; IC95% 0,80-1,12), ni els esdeveniments coronaris majors (OR 0,86; IC95% 0,67-1,09), ni els cerebrovasculars majors (OR 0,79; IC95% 0,53-1,18).¹⁶

En la mateixa línia, *Savarese et al.* van publicar una metanàlisi l'any 2013 de 8 assaigs clínics i, tot i que 7 estudis van ser comuns amb la metanàlisi de Brugts, a l'anàlisi realitzat per Savarese només es van incloure les dades dels pacients amb 65 anys o més (un total de 24.674 pacients, del qual el 42,7% eren dones amb una edat mitjana de $73 \pm 2,9$ anys). Els autors van observar que les estatines en prevenció primària

Taula 1. Assaigs clínics més destacats amb estatines per a la prevenció primària de la malaltia cardiovascular en pacients d'edat avançada

Assaig clínic	PROSPER	ALLHAT-LLT	ASCOT-LLA	JUPITER
Tractament	Pravastatina 40 mg vs. placebo	Pravastatina 40 mg vs. tractament estàndard	Atorvastatina 10 mg vs. placebo	Rosuvastatina 20 mg vs. placebo
Mitjana d'edat	75 (rang 70-82)	66,6 (DE 7,6)	63 (rang 40-79)	66 (IQR 60-71)
Nombre de pacients	5.804	10.355	10.305	17.802
Població d'estudi	11% DM, 56% PP, 48% homes	Hipertensos, 35% DM, 86% PP, 51% homes	Hipertensos d'alt risc CV, 25% DM, 82% PP, 81% homes	cLDL<130 mg/dl i PCR ≥ 2 mg/l, exclosos DM, 100% PP, 62% homes
Mitjana seguiment (anys)	3,2	4,8	3,3	1,9
Reducció cLDL (%)	34	28	35	50
Variable de l'objectiu primari	Variable combinada de mortalitat coronària, IAM no letal, ictus letal i no letal	Mortalitat per qualsevol causa	Variable combinada d'IAM no letal i malaltia coronària letal	Variable combinada d'IAM, ictus, revascularització arterial, hospitalització per angina inestable i mortalitat per causes cardiovasculars
Reducció objectiu primari (%) [IC95%]	15 [3, 26]	4 [-3, 11]*	36 [17, 50]	44 [31, 54]

IAM: infart agut de miocardi; IQR: rang interquartilic; PP: prevenció primària; DE: desviació estàndard.
*Resultat obtingut en l'estudi d'extensió d'ALLHAT-LLT després d'una mitjana de seguiment de 8,8 anys.

en majors de 65 anys van reduir el risc d'infart de miocardi (RR 0,61; IC95% 0,43-0,85) i d'ictus (RR 0,76; IC95% 0,63-0,93), però no van disminuir la mortalitat per qualsevol causa (RR 0,94; IC95% 0,86-1,03) ni la mortalitat de causa cardiovascular (RR 0,91; IC95% 0,69-1,20) respecte al placebo.¹⁷

Un estudi de cohorts prospectiu va avaluar l'associació entre l'ús d'estatines en prevenció primària i el risc d'esdeveniments cardiovasculars (infart de miocardi, ictus o mort de causa coronària) en pacients de 65 anys o més. Durant els 7,3 anys de seguiment de 1.914 pacients (65% dones) es va observar una disminució del 56% dels esdeveniments cardiovasculars en els pacients que prenen estatines (HR 0,44; IC95% 0,27-0,71). Aquest efecte no es va observar en els pacients majors de 73 anys (HR 0,42; IC95% 0,15-1,14).¹⁸

Finalment, la revisió d'estudis observacionals i assaigs clínics en pacients amb edat igual o superior a 80 anys de Petersen et al. va concloure que no hi havia suficient evidència que les estatines redueixin la mortalitat per qualsevol causa en prevenció primària i que, fins i tot, era possible que la incrementessin en aquest grup de població si no presentaven malaltia cardiovascular prèvia.⁷

Seguretat

Les estatines en general són uns fàrmacs segurs i ben tolerats i l'aparició dels efectes adversos pot variar en funció de la dosi i l'estatina seleccionada. En els pacients d'edat avançada no es recomana un ajust de dosi de les estatines, malgrat que poden augmentar el risc de miopatia. En el marc dels assaigs clínics, aquests fàrmacs mostren un perfil de seguretat similar al dels adults joves però, en la pràctica clínica habitual, els efectes adversos poden adquirir una gran rellevància ja que molts pacients estan polimedicats, cosa que incrementa el risc d'interaccions i, d'altra banda, acostumen a presentar deteriorament de la funció renal i/o hepàtica.^{19, 20}

Entre els efectes adversos més freqüents de les estatines es troben els gastrointestinals, l'alteració hepàtica i la miopatia.

Els assaigs clínics han evidenciat que del 0,5% al 3% dels pacients tractats amb estatines presenten un **increment persistent dels enzims hepàtics**. Acostuma a produir-se durant els tres primers mesos de tractament i és dosiddependent.^{21,19}

La **miopatia** es pot manifestar des de miàlgies (2-11%) i miositis (0,5%) fins a rabdomiòlisi (< 0,1%), que pot causar una insuficiència renal aguda per la mioglobinúria.²¹ El risc de patir miopatia és dosiddependent, s'observa amb major freqüència en els pacients d'edat avançada,¹⁹ s'incrementa quan el tractament s'associa a altres fàrmacs inhibidors de l'isoenzim 3A4 del citocrom P450 (CYP3A4) i és més freqüent

en pacients amb insuficiència renal i hepàtica. A més a més, l'hipotiroïdisme, una causa potencial de dislipèmia, també pot predisposar a patir miopatia. En aquest sentit, es recomana valorar els nivells de TSH abans d'iniciar el tractament amb estatines.²¹

També s'ha observat un augment del risc d'aparició de nous casos de diabetis en pacients tractats amb estatines. L'assaig JUPITER va mostrar un augment del 27% de risc de **nous casos de diabetis mellitus** en pacients tractats amb rosuvastatina respecte a placebo¹⁴, mentre que la metanàlisi de *Sattar et al.* va evidenciar un augment del 9% i que el risc era superior en els pacients d'edat avançada.²² En línia amb aquests estudis, una metanàlisi de 8 estudis de cohorts va observar que el risc d'aparició de diabetis era més freqüent (RR 1,15 IC95% 1,05-1,26) en els pacients que rebien un tractament amb estatines d'alta potència (definit com a rosuvastatina ≥ 10 mg, atorvastatina ≥ 20 mg o simvastatina ≥ 40 mg) respecte a les de baixa potència.²³

L'ús d'estatines pot estar també associat a **canvis en el comportament** i la cognició. En aquest sentit, una revisió d'esdeveniments adversos notificats a l'FDA (Administració d'Aliments i Medicaments, EUA), va relacionar l'ús d'estatines en majors de 50 anys amb una pèrdua de memòria, tot i que va ser reversible en discontinuar el fàrmac. La informació provinent d'estudis observacionals i assaigs clínics no confirma que el deteriorament cognitiu sigui freqüent o clínicament rellevant.²⁴ També s'han notificat als centres de farmacovigilància casos d'irritabilitat i agressió.

Interaccions farmacològiques de les estatines

L'ús concomitant de gemfibrozil amb qualsevol estatina no es recomana ja que s'ha relacionat amb un augment del risc de miopatia atès que gemfibrozil inhibeix la recaptació hepàtica i posterior glucuronidació de les estatines, augmentant el seu efecte.²⁵

No obstant això, la majoria d'interaccions farmacològiques de les estatines són produïdes pel tractament concomitant amb fàrmacs inhibidors del CYP3A4 que disminueixen la metabolització de les estatines i poden, per tant, augmentar els efectes adversos. Entre aquests fàrmacs trobem: ciclosporina, antibiòtics macròlids, antifúngics azòlics, inhibidors de la proteasa i antagonistes dels canals de calci, entre d'altres. Aquesta interacció es produeix principalment amb les estatines lipofíliques (simvastatina, lovastatina i, amb menys freqüència, atorvastatina), ja que es metabolitzen de forma més extensa per aquest isoenzima, a diferència de les estatines hidrofíliques (pravastatina, fluvastatina, pitavastatina o rosuvastatina).²⁵

Els fàrmacs inductors del CYP3A4 (fenobarbital, rifampicina, carbamazepina o fenitoïna) també interaccionen amb les estatines però, en aquest cas, poden fer disminuir la seva acció.

Utilitat de les estatines en edat avançada

En assajos clínics s'ha demostrat que les estatines únicament produeixen un benefici al cap d'un o dos anys de tractament continu.²⁶ En aquest sentit, el projecte CRIME emet una recomanació en base a l'evidència disponible en la qual considera que la utilització d'estatines en pacients amb esperança de vida limitada (< 2 anys), incloent-hi pacients amb demència avançada, no aportaria cap benefici ni en prevenció primària ni secundària.²⁷

En un article publicat sobre l'adherència al tractament amb estatines en pacients amb ≥ 66 anys, es va observar als dos anys de tractament que la taxa d'adherència era del 40,1% en els pacients amb síndrome coronària aguda, del 36,1% en malaltia coronària i del 25,4% en pacients en prevenció primària. Això suggereix que molts pacients que inicien tractament hipolipemiant no tindran o tindran un benefici limitat a causa de la discontinuació prematura del tractament.²⁶ D'altra banda, la indicació d'una estatina en prevenció primària en gent gran pot augmentar la càrrega terapèutica del pacient i reduir-ne l'adherència a altres tractaments amb major eficàcia.

A més a més, es suggereix que el 80% de la disminució del cLDL s'aconsegueix amb la meitat de la dosi màxima de les estatines i en pacients d'edat avançada no s'observen diferències entre estatines d'alta o baixa potència en prevenció secundària.⁹ És a dir, augmentar la intensitat de la teràpia amb estatines pot augmentar el risc d'efectes adversos sense obtenir un benefici en termes d'eficàcia.

Conclusions

La població de pacients amb edat avançada sol estar poc representada als assaigs clínics i s'acostuma a extrapolar la informació disponible en adults joves.

Continua havent-hi controvèrsia sobre quins són els objectius terapèutics i l'eficàcia dels tractaments en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular en gent amb 80 anys o més.

Els resultats dels pocs assaigs clínics i metanàlisis disponibles en gent de 80 anys o més no permeten concloure que hi hagi un benefici en l'ús de les estatines per a la prevenció primària cardiovascular i, per tant, s'hauria de considerar la seva retirada de forma individual.

La prevenció secundària amb estatines en aquests pacients sí que ha demostrat disminuir el risc de mortalitat global, mortalitat de causa cardiovascular, risc d'ictus i d'IAM, tot i que s'ha d'evitar la utilització a dosis màximes.

Els pacients amb una esperança de vida inferior a

dos anys o amb demència avançada no es beneficien del tractament amb estatines ni en prevenció primària ni secundària.

No s'han de menysprear els possibles efectes adversos de les estatines, especialment en gent gran, atès que poden ser més freqüents.

Bibliografia

1. Idescat. Estadística bàsica de Catalunya. Demografia i qualitat de vida. [Disponible a: <http://www.idescat.cat/>. Accés: 1.6.2014]
2. Encuesta Nacional de Salud 2012. [Disponible a: <https://www.mssi.gov.es/estadEstudios/estadisticas/>. Accés: 8.7.2014]
3. Herreros YH, Lopez-Torres Hidalgo JD, de-Hoyos Alonso MC, Diez JM, Gorrongoitia IA, Lesende IM. [Preventive activities among the elderly]. *Aten Primaria* 2012 Jun;44 Suppl 1:57-64.
4. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol* 2011 Dec;64(12):1168.
5. Baena JM, Cervera M, Burdoy E. Objetivo terapéutico en el anciano frágil. No siempre más es mejor. *FMC* 2012;19(4):206-210.
6. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Jr., Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke* 2007 Oct;38(10):2718-25.
7. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing* 2010 Nov;39(6):674-80.
8. Thomas JE, Tershakovec AM, Jones-Burton C, Sayeed RA, Foody JM. Lipid lowering for secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. *Drugs Aging* 2010 Dec 1;27(12):959-72.
9. Hilmer S, Gnjidic D. Statin in older adults. *Aust Prescr* 2013;36(3):79-82.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
11. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2998-3007.
12. Margolis KL, Davis BR, Baimbridge C, Ciocon JO, Cuyjet AB, Dart RA, et al. Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013 Aug;15(8):542-54.
13. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
15. Lopez A, Wrigley JM. Rosuvastatina y el estudio JUPITER. Evaluación crítica. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2010;18(5):63-74.
16. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
17. Savarese G, Gotto AM, Jr., Paoillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 3;62(22):2090-9.
18. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002 Jun 24;162(12):1395-400.
19. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007 Nov 24;370(9601):1781-90.
20. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006 Dec 19;114(25):2788-97.
21. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. Update 2013.
22. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):735-42.
23. Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014;348:g3244.
24. Wagstaff LR, Mitton MW, Anvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003 Jul;23(7):871-80.
25. Micromedex Healthcare(R) Series [base de dades a Internet]. Thomson MICROMEDEX DRUGDEX(R) System. 2012-2014 Truven Health Analytics Inc. [Disponible a: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accés: 8.7.2014]
26. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002 Jul 24;288(4):462-7.
27. Onder G, Landi F, Fusco D, Corsonello A, Tosato M, Battaglia M, et al. Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRITeria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project. *Drugs Aging* 2014 Jan;31(1):33-45.

En un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

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

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Chikungunya.** Procediment d'actuació davant casos sospitosos produïts pel virus de Chikungunya a Catalunya. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències en Salut Pública. Enllaç
- b) **Consell al viatger.** 3 Clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut. Enllaç

Data de redacció: **Maig 2014**

En el proper número: **Maneig de la fissura anal**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrideojos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mònica Sanmartin, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Traversera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

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

El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS

