

Eficacia y seguridad de la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad en los adultos mayores: Revisión sistemática y metanálisis de estudios aleatorizados

Efficacy and safety of lowering low-density lipoprotein cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Dr. Walter Masson¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El trabajo de Gencer y col. analiza en forma conjunta, con la técnica de metanálisis, la información disponible a la fecha, proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, sobre la eficacia y la seguridad de diferentes tratamientos hipolipemiantes en la población de adultos mayores.¹

Veintinueve trabajos fueron incluidos en el metanálisis, cinco estudios individuales y veinticuatro investigaciones informadas en forma conjunta en el estudio *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (CTT). Un total de 21 492 pacientes, con una edad ≥ 75 años, fueron incorporados en el análisis (11 750 provenientes de estudios con estatinas, 6209 provenientes de ensayos con ezetimibe y 3533 originados en estudios con inhibidores de PCSK9). El criterio de valoración primario estuvo conformado por una combinación de eventos cardiovasculares mayores, y la media de seguimiento osciló entre 2.2 y 6 años.

El principal hallazgo del estudio fue que por cada 1 mmol/l de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) que descendió con el uso de los fármacos hipolipemiantes, el riesgo

cardiovascular disminuyó un 26% (riesgo relativo [RR]: 0.74; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.61 a 0.89). Dicho beneficio cardiovascular fue similar al observado en los pacientes más jóvenes, e independiente del fármaco hipolipemiente utilizado. Con respecto a esto último, la reducción de los eventos cardiovasculares se observó tanto en los pacientes tratados con estatinas (RR: 0.82; IC 95%: 0.73 a 0.91) como en los sujetos tratados con fármacos no estatínicos (RR: 0.67; IC 95%: 0.47 a 0.95). El beneficio de reducir el LDLc en la población de adultos mayores se asoció con una disminución en la mortalidad cardiovascular (RR: 0.85; IC 95%: 0.74 a 0.98), así como con menor incidencia de infarto agudo de miocardio (RR: 0.80; IC 95%: 0.71 a 0.90) y accidente cerebrovascular (RR: 0.73; IC 95%: 0.61 a 0.87). No se registró una reducción significativa en la mortalidad total. Con respecto a los efectos adversos, no hubo mayor incidencia de cáncer, accidente cerebrovascular hemorrágico, trastornos neurocognitivos o nuevos casos de diabetes con el uso de la medicación hipolipemiente. Los hallazgos principales del metanálisis relacionados con el criterio de valoración primario pueden observarse en la Tabla 1.

Correspondencia:

Dr. Walter Masson. e-mail: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

Tabla 1. Efecto de la medicación hipolipemiente sobre los eventos cardiovasculares mayores en la población > 75 años.

Estudio	N	Eventos	Hipolipemiente	RR	IC 95%
CTT	11 108	1695	Estatinas	0.82	0.73-0.92
<i>Treat to Stroke to Target</i>	642	74	Estatinas	0.72	0.41-1.28
IMPROVE-IT	2798	1017	Ezetimibe	0.53	0.36-0.74
EWTOPIA 75	3411	222	Ezetimibe	0.36	0.18-0.69
FOURIER	2526	283	Inhibidor PCSK9	0.85	0.71-1.01
ODYSSEY OUTCOMES	1007	228	Inhibidor PCSK9	0.88	0.69-1.13
Metanálisis	21 492	3519		0.74	0.61-0.89

COMENTARIO

El riesgo cardiovascular aumenta considerablemente a medida que aumenta la edad. Sin embargo, en comparación con los sujetos más jóvenes, la utilización de fármacos hipolipemiantes disminuye en las personas mayores, en particular en aquellas mayores de 75 años, incluso en los sujetos con antecedentes cardiovasculares. Una menor adhesión al tratamiento hipolipemiente y, fundamentalmente, una menor prescripción por parte de los médicos, explicarían dichos hallazgos.

La población de adultos mayores está subrepresentada en los ensayos clínicos con estatinas. En consecuencia, el abordaje farmacológico de las dislipidemias en los pacientes de mayor edad ha generado un gran debate en la comunidad médica.

El metanálisis CTT, que analizó conjuntamente la evidencia proveniente de los ensayos clínicos con estatinas, demostró que el uso de dichos fármacos redujo significativamente los eventos cardiovasculares, de manera independiente de la edad, aunque la fuerza de la asociación podría estar atenuada en la población de adultos mayores.² Por otro lado, un subanálisis del estudio IMPROVE-IT mostró que el tratamiento con simvastatina-ezetimibe, en comparación con la monoterapia con simvastatina, se asoció con una reducción significativa del riesgo cardiovascular en los pacientes mayores de 75 años que habían tenido un síndrome coronario agudo reciente.³ Es importante destacar que el subgrupo de pacientes con mayor beneficio fue el grupo etario mayor de

75 años. Asimismo, la eficacia lipídica y la seguridad del ezetimibe, en comparación con el placebo, fue demostrada en los adultos mayores en el estudio japonés EWTOPIA 75.⁴

Los resultados de este metanálisis refuerzan el concepto de que el tratamiento hipolipemiente en la población de adultos mayores debería ser, en principio, similar al utilizado en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, si bien la evidencia sostiene la indicación de tratamientos para reducir el colesterol en este grupo etario, al momento de decidir el inicio de una medicación hipolipemiente deberíamos considerar las comorbilidades, las interacciones farmacológicas, la presencia de fragilidad y de deterioro cognitivo, la expectativa de vida y la aceptación del paciente. Las nuevas guías de práctica clínica deberán considerar la evidencia que surge de este metanálisis al momento de establecer futuras recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 396:1637-1643, 2020.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 393:407-415, 2019.

3. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 4:846-854, 2019.

4. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 140:992-1003, 2019.