ARTÍCULO ORIGINAL

Atorvastatina, eventos cardiovasculares y supervivencia sin discapacidad en adultos mayores

Autores: Sophia Zoungas, M.B., B.S., Ph.D., Rory Wolfe, Ph.D., Chris Moran, M.B., B.Ch.., Ph.D., Stephen J. Nicholls, M.B., B.S., Ph.D., Geoffrey C. Cloud, M.B., B.S., Christopher M. Reid, Ph.D., Andrew M. Thononkin, M.D., **+11** , para la sección **STAREE** Investigadores Información y Afiliaciones de Autores
Publicado el 28 de agosto de 2026
N Engl J Med 2026; 395:1259-1272
DOI: 10.1056/NEJMoa2607314
VOL. 395 Nº 13
Copyright © 2026

Resumen

ANTECEDENTES

La eficacia y seguridad de las estatinas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares y la extensión de la supervivencia libre de discapacidad **entre adultos mayores siguen siendo inciertas**.

MÉTODOS

Realizamos un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en consultas médicas generales de toda Australia. Adultos residentes en comunidad *de al menos 70 años* sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares, diabetes o demencia fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, para recibir *atorvastatina a una dosis de 40 mg una vez al día o placebo* idéntico. Los dos puntos finales principales fueron un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto o ictus de miocardio no fatal, o revascularización coronaria (para evaluar los efectos en eventos cardiovasculares mayores) y un compuesto de muerte por cualquier causa, demencia o discapacidad física persistente (para evaluar los efectos en la supervivencia libre de discapacidad). Los análisis se realizaron según un plan jerárquico de pruebas.



RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

Atorvastatina y eventos cardiovasculares en adultos mayores

RESULTADOS

Se incluyeron un *total de 9971 participantes*: 4984 recibieron atorvastatina y 4987 recibieron placebo. La edad media (±DS) de los participantes fue de 74,7±4,5 años, y el 51,9% eran mujeres. *Tras una mediana de 5,9 años*, se produjo un evento cardiovascular primario en 297 participantes (10,9 eventos por cada 1000 personas-año) en el grupo con atorvastatina y en 412 participantes (15,5 eventos por cada 1000 personas-año) en el grupo placebo (razón de riesgo, 0,70; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,61 a 0,82; P<0,001). La muerte por cualquier causa, demencia o discapacidad física persistente se produjo en 637 participantes (21,6 eventos por cada 1000 persona-año) del grupo con atorvastatina y en 676 participantes (23,0 eventos por cada 1000 personas-año) en el grupo placebo (razón de riesgo, 0,94; IC 95%, 0,84 a 1,05; P=0,25). Los eventos adversos graves se produjeron en 131 participantes (2,7%) en el grupo con atorvastatina y en 129 (2,7%) en el grupo placebo, *siendo más frecuentes los eventos adversos musculoesqueléticos, hepatobiliares* y relacionados con la diabetes.

CONCLUSIONES

El tratamiento con atorvastatina llevó a un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores que el placebo a una mediana de 5,9 años, pero no resultó en una mayor supervivencia libre de

discapacidad entre adultos mayores que viven en la comunidad sin enfermedad cardiovascular clínica. (Financiado por el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica y otros; Número de ClinicalTrials.gov STAREE, NCT02099123.)



RESUMEN RÁPIDO

Atorvastatina y eventos cardiovasculares en adultos mayores

En todo el mundo se está produciendo una rápida transición demográfica hacia una población mayor.[1] El *aumento de la esperanza de vida* es un factor importante en este cambio, con el porcentaje de adultos mayores que sobreviven hasta los 80 y 90 años casi el doble que en los años 50.[2] En el mismo periodo, *la esperanza de vida saludable* no ha aumentado en la misma medida; los adultos mayores siguen enfrentándose a importantes consecuencias por enfermedades cardiovasculares, así como por demencia y otras condiciones discapacitantes.[3-6]

Está bien establecido que las estatinas reducen el riesgo de infarto de miocardio e ictus isquémico en adultos de alto riesgo, incluidos aquellos con diabetes o enfermedades cardiovasculares establecidas.[7,8] Sin embargo, *los efectos de iniciar tratamiento con estatinas en pacientes mayores siguen siendo inciertos y son objeto de intenso debate.*[9,10] Las guías clínicas no han incluido recomendaciones sólidas para informar la prescripción de estatinas en personas de al menos 70 años, siendo la evidencia especialmente escasa para quienes tienen más de 75 años.[11] Las recomendaciones se han basado generalmente en análisis agrupados de ensayos que involucraron resultados cardiovasculares en los que menos de uno de cada cuatro participantes tenía más de 70 años.[12] Estos análisis agrupados han sugerido *que el uso de estatinas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares puede ser menos efectivo en adultos mayores sin enfermedad vascular que en personas jóvenes*: la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares por cada reducción de 38,7 mg por decilitro (1,0 mmol por litro) en el nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) fue no significativa entre adultos mayores, con un 16%

entre personas mayores de 70 años y *un 8% entre personas mayores de 75 años*.[8]

Pocos ensayos aleatorizados han evaluado los efectos de las estatinas sobre la demencia y la discapacidad. El Estudio de Protección del Corazón incluyó participantes con un amplio rango de edades (40 a 82 años) y utilizó una única prueba cognitiva que probablemente carecía de sensibilidad para detectar un deterioro cognitivo sutil, siendo el número de casos de demencia recién identificados demasiado bajo para un análisis definitivo.[13] Tanto el **PROSPER** (Estudio Prospectivo de Pravastatina en Ancianos en Riesgo) como **HOPE-3** (Evaluación de Prevención de Resultados Cardiacos 3) incluyeron medidas cognitivas pero no evaluaron formalmente la demencia recién diagnosticada como punto clínico final.[14,15] El ensayo **JUPITER** (Justificación para el Uso de Estatinas en la Prevención) rastreó la demencia como un evento adverso, pero no utilizó evaluaciones cognitivas estandarizadas y objetivas y, a pesar de incluir 17.802 participantes, identificó muy pocos casos de demencia (12 en el grupo de rosuvastatina y 9 en el grupo placebo).[36] *Faltan datos de ensayos aleatorizados a gran escala que evalúen la supervivencia libre de discapacidad (es decir, supervivencia libre de demencia o discapacidad física) como un punto final primario preespecificado.*

Estudios previos sobre estatinas han generado preocupaciones sobre debilidad o dolor muscular, deterioro de la función hepática, deterioro cognitivo, diabetes de inicio reciente y ictus hemorrágico.[17-19] Los adultos mayores tienen más probabilidades de tomar un gran número de medicamentos que los adultos jóvenes,[20] y los adultos mayores metabolizan los medicamentos de forma diferente[21]; por lo tanto, *los adultos mayores tienen un mayor riesgo de interacciones estatina–fármaco y eventos adversos que los jóvenes*. El temor a estos eventos adversos puede influir en la prescripción de estatinas y puede llevar a la falta de adherencia al tratamiento.[22,23] En general, el equilibrio de beneficios y perjuicios derivados del uso de estatinas en adultos mayores sigue siendo incierto.[12,24]

Realizamos el ensayo Estatinas en Reducción de Eventos en Personas Mayores (**STAREE**) para proporcionar evidencia que informara la prescripción de estatinas para la prevención primaria en adultos que viven en la comunidad de 70 años o más. *El objetivo principal del ensayo fue evaluar los efectos de la atorvastatina* **en eventos cardiovasculares mayores** y **sobre la supervivencia sin discapacidad (o sin demencia o discapacidad física)** como medida sustituta de la independencia.

Métodos

ORGANIZACIÓN Y SUPERVISIÓN DEL JUICIO

Realizamos este ensayo de prevención primaria, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, iniciado por investigadores en consultas médicas generales de toda Australia. El diseño del ensayo ya se ha descrito en detalle anteriormente,12 y el protocolo del ensayo está disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org. Detalles adicionales sobre los métodos del ensayo, supervisión y responsabilidades de los autores se proporcionan en el Apéndice Suplementario, disponible en NEJM.org. El comité directivo del ensayo desarrolló el protocolo y el plan operativo tras consultar con consumidores sanitarios y co-investigadores médicos generales. El ensayo no tuvo participación comercial ni industrial. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana de la Universidad Monash. Un comité independiente de seguimiento de datos revisó los datos de seguridad y eficacia durante el ensayo. Los financiadores del ensayo no tuvieron ningún papel en el diseño del ensayo; en la recopilación, gestión, análisis o interpretación de los datos; en la redacción del manuscrito; ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación. Los autores avalan la exactitud y completitud de los datos y la fidelidad del ensayo al protocolo.

POBLACIÓN DE ENSAYOS

Se identificaron adultos de 70 años o más que vivían de forma independiente y no tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares, diabetes, demencia u otras condiciones limitantes de vida, a partir de las bases de datos clínicas de 1013 consultas generales, entre 1583 consultas registradas en áreas metropolitanas, regionales y rurales de Australia. Para la elegibilidad para ensayos, la enfermedad cardiovascular se definió como infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca, ictus, ataque isquémico transitorio, estenosis carótida, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad arterial periférica o cualquier bloqueo o estrechamiento de las arterias coronarias que condujera a angioplastia, implantación de stent o cirugía de bypass. Se invitó a los participantes elegibles a participar en dos visitas de cribado de referencia con 4 semanas de diferencia. Estas visitas de referencia incluyeron la realización de pruebas cognitivas para determinar el rendimiento cognitivo, evaluación de la independencia física con el uso de un Índice de Independencia de Katz modificado en las actividades diarias y evaluaciones de laboratorio. Durante el periodo entre visitas, se pidió a los participantes que tomaran una tableta placebo diaria para evaluar la adherencia a un

régimen de medicación diario. [12] Todos los participantes dieron consentimiento informado por escrito.

ALEATORIZACIÓN Y RÉGIMEN DE ENSAYOS

Se utilizó un sistema web para asignar aleatoriamente a los participantes en una proporción 1:1 al grupo de atorvastatina o al grupo placebo según un calendario de aleatorización generado por un estadístico independiente. Para ambos grupos, la dosis inicial era una pastilla diaria durante 4 semanas, con un aumento a dos comprimidos diarios si el perfil de seguridad era aceptable., *En el grupo de atorvastatina, cada comprimido contenía 20 mg de medicación para una dosis total de 40 mg tras el periodo de ajuste de dosis de 4 semanas*. Se permitieron ajustes adicionales (desescalada y reescalada de la dosis) para el manejo de los efectos secundarios.

El seguimiento de los participantes se realizó cada 6 meses. Se podían prescribir estatinas abiertas a discreción del clínico habitual, suspendiendo el régimen asignado del ensayo. Los niveles de lípidos en ayunas se midieron al inicio y al final del ensayo.

PUNTOS FINALES DEL JUICIO

Los dos puntos finales principales fueron un compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto o ictus no fatal, o revascularización coronaria y un compuesto de muerte por cualquier causa, demencia o discapacidad física persistente (una medida de supervivencia libre de discapacidad). Los eventos reportados sospechosos de ser eventos principales fueron evaluados por comités cuyos miembros desconocían las asignaciones de los grupos de ensayo. Los puntos finales secundarios preespecificados incluían un compuesto de muerte por causas cardiovasculares o infarto o ictus no fatal, infarto de miocardio fatal o no fatal, ictus fatal o no fatal, revascularización coronaria, cualquier revascularización arterial, muerte por cualquier causa, demencia, discapacidad física persistente y hospitalización por cualquier causa.

Los eventos adversos se codificaron según el *Diccionario Médico para las Actividades Regulatorias* (MedDRA), versiones 21.0,25 y la gravedad de los eventos adversos se categorizó según la Declaración Nacional sobre Conducta Ética en la Investigación Humana de 2007 del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. [26] Eventos adversos de especial interés incluyeron nuevos diagnósticos de miopatía, miositis, rabdomiólisis, insuficiencia hepática y diabetes. Se consideraron que los eventos adversos estaban relacionados con el régimen del ensayo si el médico del ensayo, que desconocía las

asignaciones en grupo, consideró que una relación causal era posible, probable o definitiva.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis se realizaron después de que los datos se bloquearan en febrero de 2026 según el plan estadístico preespecificado, disponible con el protocolo. [27] Calculamos que *619 eventos cardiovasculares primarios* y *1397 eventos primarios relacionados con la supervivencia libre de discapacidad* proporcionarían al ensayo un 80,0% de potencia para detectar una diferencia del 20,2% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y del 14,5% en el riesgo de muerte, demencia o discapacidad física persistente entre el grupo de atorvastatina y el grupo placebo. En base a las tasas esperadas de eventos, **nuestro objetivo fue inscribir a 9.631 participantes para ser seguidos durante un promedio de 6 años.** [12]

Los puntos finales primarios se evaluaron en análisis tiempo a evento, según lo especificado en el plan estadístico, y todas las comparaciones de puntos finales se realizaron según un enfoque de intención de tratar. [Se] compararon 27 tasas de eventos entre los grupos del ensayo con el uso de regresión proporcional-hazards de Cox, con resultados expresados como razones de riesgo específicas por causa e intervalos de confianza del 95%. Se implementó un procedimiento cerrado de pruebas para permitir múltiples pruebas debido al uso de dos puntos finales principales. [28] Este enfoque predefinido se basó en la expectativa de que el beneficio cardiovascular sería el principal contribuyente a una mejora de la supervivencia libre de discapacidad y que un efecto sustancial de las estatinas sobre la supervivencia sin discapacidad sería poco probable en ausencia de un beneficio cardiovascular. [12,27] El punto final cardiovascular debía evaluarse primero a un nivel alfa bilateral de 0,05, y si el valor P era inferior a 0,05, entonces el punto final de supervivencia libre de discapacidad debía evaluarse en un nivel alfa bilateral de 0,05. [27]

Los análisis de los puntos finales secundarios también utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox basados en el tiempo hasta el primer evento que cumpliera la definición del punto final. No se realizó ningún ajuste estadístico para los múltiples puntos finales secundarios. Dado que los anchos de los intervalos de confianza no se ajustaron por multiplicidad, no deben usarse para inferir efectos del tratamiento. La incidencia acumulada se estimó para todos los puntos finales, teniendo en cuenta como riesgo competidor la muerte por causas distintas a las incluidas en el punto final. Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados según lo descrito en el plan analítico estadístico. Los análisis de seguridad se realizaron en la

población modificada con intención de tratar, que incluyó a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de atorvastatina o placebo. Información adicional sobre los análisis estadísticos se proporciona en el Apéndice Suplementario.

Resultados

CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES Y SEGUIMIENTO

Entre julio de 2015 y marzo de 2023, **un total de 9971 participantes** fueron sometidos a aleatorización, con 4984 participantes asignados a atorvastatina y 4987 a recibir placebo (Fig. S1 en el Apéndice Suplementario). La representatividad de los participantes en el ensayo se resume en la Tabla S1. Las características de los participantes al inicio fueron similares en los dos grupos del ensayo (Tabla 1 y Tabla S2). La edad media (±DS) fue de 74,7±4,5 años, y el 51,9% de los participantes eran mujeres. La mayoría de los participantes informó de consumo actual de alcohol y sin antecedentes de tabaquismo. El número mediano de medicamentos al inicio fue de dos (rango intercuartílico, uno a cuatro), con un 19,6% de los participantes tomando al menos cinco medicamentos, siendo los más habituales agentes para reducir la presión arterial (46,3%), agentes para controlar trastornos gastrointestinales relacionados con el ácido (27,1%) y analgésicos (20,6%). Un total del 5,2% de los participantes informó de haber usado estatinas previamente.

TABLA 1

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Overall (N=9971)	Atorvastatin (N=4984)	Placebo (N=4987)
Age group — no. (%)			
70–74 yr	5948 (59.7)	2959 (59.4)	2989 (59.9)
75–79 yr	2503 (25.1)	1274 (25.6)	1229 (24.6)
80–84 yr	1112 (11.2)	562 (11.3)	550 (11.0)
≥85 yr	408 (4.1)	189 (3.8)	219 (4.4)
Gender — no. (%)			
Man	4797 (48.1)	2411 (48.4)	2386 (47.8)
Woman	5174 (51.9)	2573 (51.6)	2601 (52.2)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	9803 (98.3)	4901 (98.3)	4902 (98.3)
Asian	84 (0.8)	40 (0.8)	44 (0.9)
Aboriginal or Torres Strait Islander	23 (0.2)	13 (0.3)	10 (0.2)
Other	61 (0.6)	30 (0.6)	31 (0.6)
First language — no./total no. (%)			
English	9535/9967 (95.7)	4768/4981 (95.7)	4767/4986 (95.6)
Other	432/9967 (4.3)	213/4981 (4.3)	219/4986 (4.4)
Smoking status — no./total no. (%)			
Current smoker	245/9967 (2.5)	130/4981 (2.6)	115/4986 (2.3)
Former smoker	4252/9967 (42.7)	2134/4981 (42.8)	2118/4986 (42.5)
Never smoker	5470/9967 (54.9)	2717/4981 (54.5)	2753/4986 (55.2)
BMI category — no./total no. (%)			
≥30.0	2483/9612 (25.8)	1248/4794 (26.0)	1235/4818 (25.6)
25.0–29.9	4078/9612 (42.4)	2043/4794 (42.6)	2035/4818 (42.2)
<25.0	3051/9612 (31.7)	1503/4794 (31.4)	1548/4818 (32.1)
Medication use — no. (%)			
Blood-pressure–lowering agents	4612 (46.3)	2306 (46.3)	2306 (46.2)
Agents for acid-related disorders	2700 (27.1)	1398 (28.0)	1302 (26.1)
Analgesic agents	2055 (20.6)	1060 (21.3)	995 (20.0)
Anticoagulant or antiplatelet agents	1486 (14.9)	728 (14.6)	758 (15.2)
Lipid levels — mg/dl			
Total cholesterol	211.2±32.0	210.8±31.6	211.6±32.5
LDL cholesterol	126.6±28.0	126.2±27.8	127.0±28.1
HDL cholesterol	61.6±17.5	61.6±17.7	61.7±17.3
Non-HDL cholesterol	149.6±30.7	149.2±30.4	149.9±31.0
Triglycerides	113.1±53.6	113.1±53.4	113.2±53.8
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	135.8±16.1	135.8±16.0	135.7±16.2
Diastolic	80.1±9.4	80.1±9.3	80.2±9.6
Score on 3MS (IQR)‡			
In-person assessment	95.0 (91.0–97.0)	95.0 (91.8–97.0)	95.0 (91.0–97.0)
Telephone assessment	70.0 (67.0–71.0)	70.0 (67.0–71.0)	70.0 (67.0–71.0)

* Plus–minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586. To convert the values for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.01129. BMI denotes body-mass index, HDL high-density lipoprotein, IQR interquartile range, and LDL low-density lipoprotein.

† Race and ethnic group were reported by the participant. Other includes Pacific Islander or Maori (8 participants), African (4 participants), more than one race (32 participants), and unknown or not reported (17 participants).

‡ Scores on the Modified Mini–Mental State (3MS) examination range from 0 to 100 for in-person assessment and from 0 to 73 for telephone assessment, with higher scores indicating better cognitive functioning. Scores were available for 8924 participants who were assessed in person and for 1047 participants who were assessed by telephone.

Características de los participantes al inicio.
Las condiciones médicas previas más comunes fueron el cáncer y la depresión. Los síntomas de memoria fueron poco comunes (reportados en el 4,8% de los participantes) al inicio, **pero los síntomas musculares fueron comunes (en el 46,1%)**. El índice mediano de masa corporal (IMC, el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) fue de 27,0 (rango intercuartílic, 24,3 a 30,1), y la presión arterial media fue de 136/80 mm Hg. La puntuación cognitiva mediana fue de 95 para quienes completaron el examen de Mini-Estado Mental Modificado (3MS) en persona y 70 para quienes lo completaron por teléfono (las puntuaciones oscilan entre 0 y 100 en la evaluación presencial y de 0 a 73 en la evaluación telefónica, con puntuaciones más altas indicando mejor funcionamiento cognitivo).[29]

Un total de 8849 participantes (88,7%) reportaron no tener dificultad con ninguna de las seis actividades incluidas en un Índice de Independencia de Katz modificado en las actividades de la vida diaria (baño, vestirse, ir al baño, trasladarse, cruzar una habitación pequeña y alimentarse), y el resto reportó dificultad menor, un poco o alguna dificultad con una o más de las actividades. [30]

Se siguió a los participantes durante una mediana de 5,9 años. La evaluación completa del estado vital estuvo disponible mediante una mediana de 6,4 años mediante vinculación con registros de defunción para el 99,9% de los participantes. Números similares de participantes en los grupos atorvastatina y placebo retiraron su consentimiento tras la aleatorización. Entre quienes comenzaron a tomar atorvastatina o placebo según lo asignado, menos participantes en el grupo atorvastatina que en el grupo placebo suspendieron permanentemente el régimen del ensayo (Tabla S3). En el grupo con atorvastatina, el 80,2% de los participantes seguían tomando atorvastatina a los 1 año, el 66,1% a los 3 años y el 55,6% a los 5 años; los porcentajes correspondientes en el grupo placebo fueron 79,5%, 61,3% y 47,0% (Fig. S2). El uso de estatinas abiertas fue reportado por un 2,1% estimado de los participantes en el grupo con atorvastatina al final del primer año, el 5,9% al final del tercer año y el 9,4% al final del quinto año; los porcentajes estimados correspondientes en el grupo placebo fueron 3,5%, 12,1% y 19,4%.

NIVELES DE LÍPIDOS

Al inicio, el nivel medio de colesterol total era de 211±32 mg por decilitro (5,46 ±0,83 mmol por litro), el nivel medio de colesterol LDL era de 127±28 mg por decilitro (3,27±0,72 mmol por litro), el nivel medio de colesterol lipoproteico de alta densidad era de 62±17 mg por decilitro (1,59±0,45 mmol por litro) y el nivel medio de triglicéridos era

de 113±54 mg por decilitro (1,28±0,61 mmol por litro); los niveles lipídicos eran similares en ambos grupos (Tabla 1). Al final del seguimiento, la reducción media del nivel total de colesterol fue de 53 mg por decilitro (1,37 mmol por litro) en el grupo con atorvastatina y 18 mg por decilitro (0,47 mmol por litro) en el grupo placebo. El nivel de colesterol LDL se redujo en una media de 48 mg por decilitro (1,23 mmol por litro) en el grupo con atorvastatina y 16 mg por decilitro (0,42 mmol por litro) en el grupo placebo. La diferencia entre grupos en la reducción media de los niveles de colesterol fue de 35 mg por decilitro (intervalo de confianza [IC] 95%, 33 a 37 [0,90 mmol por litro; IC 95%, 0,84 a 0,95]) para el colesterol total y 31 mg por decilitro (IC 95%, 30 a 33 [0,81 mmol por litro; IC 95%, 0,76 a 0,86]) para colesterol LDL.

PUNTOS FINALES PRINCIPALES

En la población global del ensayo, 709 participantes (7,1%) tuvieron un evento cardiovascular primario y 1313 participantes (13,2%) tuvieron un evento final primario relacionado con la supervivencia sin discapacidad (Tabla 2). Entre los eventos cardiovasculares primarios, la muerte por causas cardiovasculares fue el primer evento en 83 de 709 participantes (11,7%), infarto de miocardio no fatal en 208 participantes (29,3%), ictus no fatal en 247 participantes (34,8%) y revascularización coronaria en 171 participantes (24,1%). Entre los eventos finales primarios relacionados con la supervivencia sin discapacidad, la muerte por cualquier causa fue el primer evento en 650 de 1313 participantes (49,5%), demencia en 548 participantes (41,7%) y discapacidad física persistente en 115 participantes (8,8%).

TABLA 2

Table 2. Primary and Secondary End Points.*

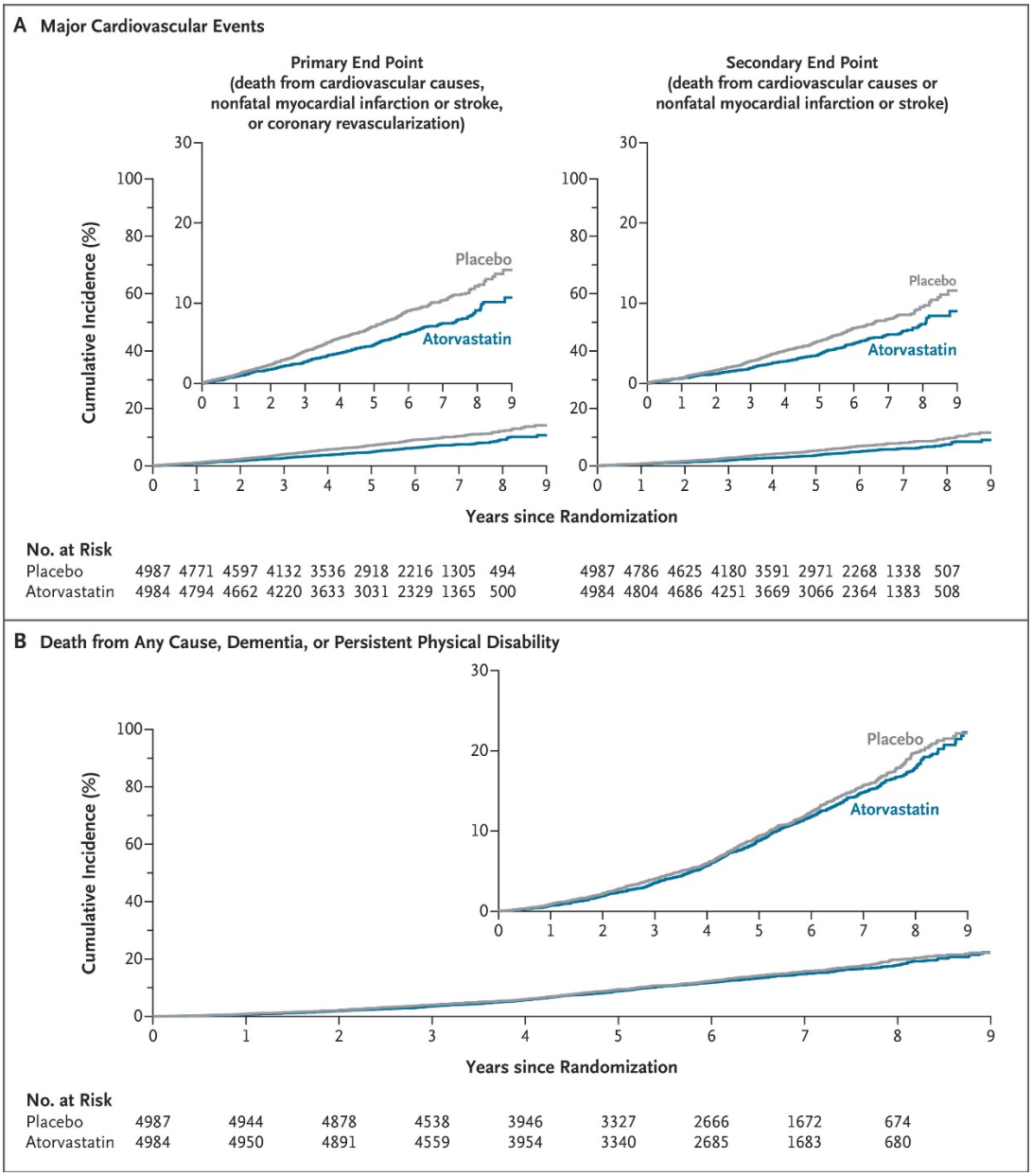
End Point	Overall (N=9971)	Atorvastatin (N=4984)	Placebo (N=4987)	Hazard Ratio (95% CI)†
	no. of events per 1000 person-yr (no. of participants with event)			
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or stroke, or coronary revascularization: primary end point	13.2 (709)	10.9 (297)	15.5 (412)	0.70 (0.61–0.82)‡
Death from cardiovascular causes or nonfatal myocardial infarction or stroke	10.1 (551)	8.6 (236)	11.7 (315)	0.73 (0.62–0.87)
Death from cardiovascular causes	2.4 (148)	2.4 (74)	2.4 (74)	1.00 (0.72–1.37)
Fatal or nonfatal myocardial infarction	3.9 (216)	2.9 (79)	5.0 (137)	0.57 (0.43–0.75)
Nonfatal myocardial infarction	3.8 (207)	2.8 (77)	4.8 (130)	0.58 (0.44–0.77)
Fatal or nonfatal stroke	4.7 (260)	4.4 (122)	5.1 (138)	0.87 (0.68–1.11)
Nonfatal stroke	4.2 (230)	3.7 (103)	4.7 (127)	0.80 (0.62–1.04)
Any arterial revascularization	6.4 (348)	4.6 (127)	8.2 (221)	0.56 (0.45–0.70)
Coronary revascularization	5.5 (300)	4.0 (110)	7.0 (190)	0.57 (0.45–0.72)
Death from any cause, dementia, or persistent physical disability: primary end point	22.3 (1313)	21.6 (637)	23.0 (676)	0.94 (0.84–1.05)§
Death from any cause	13.7 (828)	13.0 (395)	14.3 (433)	0.91 (0.79–1.04)
Dementia	10.5 (570)	10.6 (290)	10.3 (280)	1.03 (0.87–1.21)
Persistent physical disability	2.5 (140)	2.2 (60)	2.9 (80)	0.74 (0.53–1.04)
Hospitalization for any cause	149.9 (5515)	148.9 (2744)	150.9 (2771)	0.99 (0.94–1.04)

* Data are shown for the intention-to-treat population, which included all the participants who had undergone randomization.
† Hazard ratios and 95% confidence intervals were determined with Cox regression. The widths of the confidence intervals for secondary end points have not been adjusted for multiplicity and should not be used to infer treatment effects.
‡ P<0.001.
§ P=0.25.

Puntos finales primarios y secundarios.

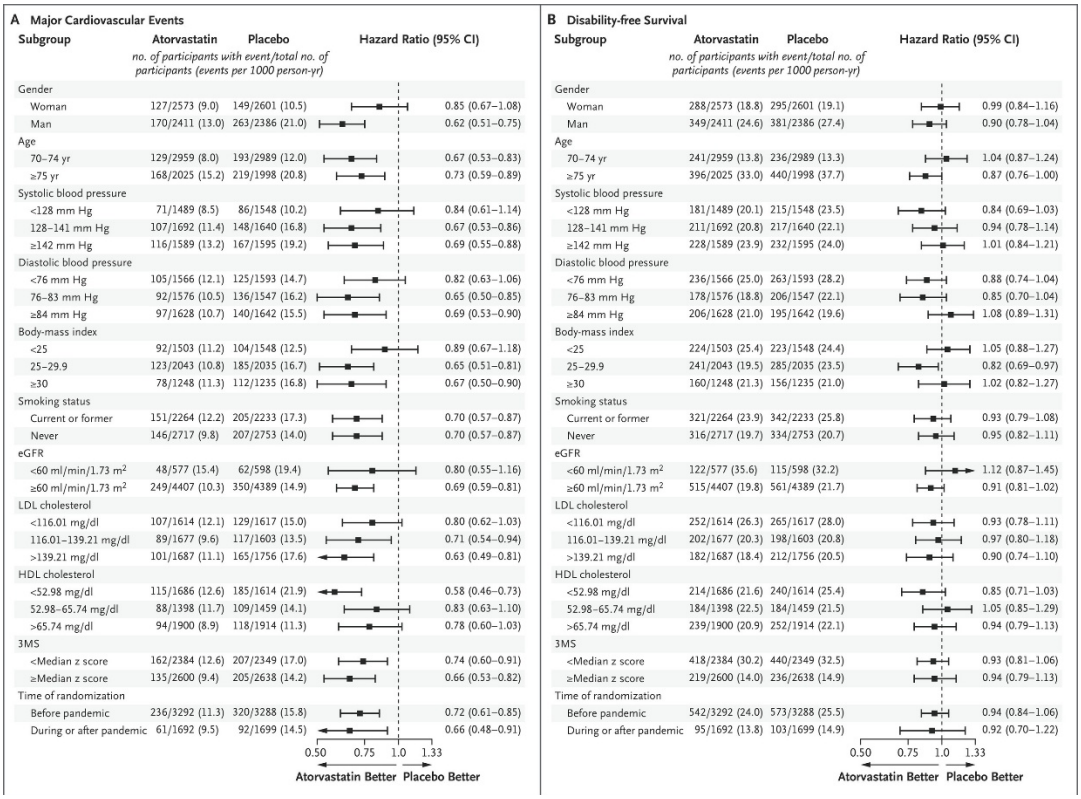
Los *eventos cardiovasculares primarios* ocurrieron en 297 participantes (10,9 eventos por cada 1000 persona-año) del grupo con atorvastatina y en 412 participantes (15,5 eventos por cada 1000 persona-año) en el grupo placebo (razón de riesgo para muertes por causas cardiovasculares, infarto o ictus no fatal, o revascularización coronaria, 0,70; IC 95%, 0,61 a 0,82; P<0,001) (Tabla 2 y Figura 1A). El número necesario para tratar un evento cardiovascular mayor en el seguimiento mediano de 5,9 años fue de 37. Los resultados de los análisis de subgrupos se muestran en la Figura 2A.

FIGURA 1



Eventos cardiovasculares mayores y supervivencia libre de discapacidad según el grupo de ensayo.

FIGURA 2



Análisis de subgrupos.

Un evento final primario relacionado con la supervivencia sin discapacidad ocurrió en 637 participantes (21,6 eventos por cada 1000 años-persona) en el grupo de atorvastatina y en 676 participantes (23,0 eventos por cada 1000 personas-año) en el grupo placebo (razón de riesgo, 0,94; IC 95%, 0,84 a 1,05; P=0,25) (Tabla 2 y Figura 1B). Los resultados de los análisis de subgrupos se muestran en la Figura 2B.

PUNTOS FINALES SECUNDARIOS

La muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o ictus se produjo en 236 participantes (8,6 eventos por cada 1000 personas-año) del grupo con atorvastatina y en 315 participantes (11,7 eventos por cada 1000 persona-año) en el grupo placebo (razón de riesgo, 0,73; IC 95%, 0,62 a 0,87). El infarto de miocardio no fatal o fatal ocurrió en 79 participantes (2,9 eventos por cada 1000 personas-año) del grupo con atorvastatina y en 137 participantes (5,0 eventos por cada 1000 personas-año) en el grupo placebo (razón de riesgo, 0,57; IC 95%, 0,43 a 0,75), y ictus no fatal o fatal en 122 participantes (4,4 eventos por cada 1000 personas-año) y en 138 participantes (5,1 eventos por cada 1000 personas-año), respectivamente (razón de riesgo, 0,87; IC 95%, 0,68 a 1,11). La revascularización coronaria se produjo en 110 participantes (4,0 eventos por cada 1000 persona-año) en el grupo con atorvastatina y en 190 participantes (7,0 eventos por cada 1000 persona-año) en el grupo placebo (razón de riesgo, 0,57; IC

95%, 0,45 a 0,72), y en cualquier revascularización arterial en 127 participantes (4,6 eventos por cada 1000 persona-año) y en 221 participantes (8,2 eventos por cada 1000 personas-año), respectivamente (razón de riesgo, 0,56; IC 95%, 0,45 a 0,70). *La demencia se produjo* en 290 participantes (10,6 eventos por cada 1000 persona-año) en el grupo de atorvastatina y en 280 participantes (10,3 eventos por cada 1000 persona-año) en el grupo placebo (razón de riesgo, 1,03; IC 95%, 0,87 a 1,21), y *discapacidad física persistente* en 60 participantes (2,2 eventos por cada 1000 personas-año) y en 80 participantes (2,9 eventos por cada 1000 personas-año), respectivamente (razón de riesgo, 0,74; IC 95%, 0,53 a 1,04). La *hospitalización por cualquier causa* se produjo en 2744 participantes (148,9 hospitalizaciones por cada 1000 personas-año) en el grupo de atorvastatina y en 2771 participantes (150,9 hospitalizaciones por cada 1000 persona-año) en el grupo placebo (razón de riesgo, 0,99; IC 95%, 0,94 a 1,04).

La incidencia de muerte por cualquier causa fue de 13,0 por cada 1000 persona-año en el grupo de atorvastatina y de 14,3 por cada 1000 persona-año en el grupo placebo (Tabla 2). La incidencia de muerte por causas cardiovasculares fue de 2,4 por cada 1000 persona-año en ambos grupos, y la incidencia de muertes por causas no cardiovasculares fue de 10,6 por cada 1000 persona-año en el grupo de atorvastatina y de 11,9 por 1000 persona-año en el grupo placebo. La incidencia de muertes por cualquier causa, muertes por causas cardiovasculares y muertes por causas no cardiovasculares no difirieron sustancialmente entre ambos grupos.

SEGURIDAD

Los eventos adversos en la población con intención de tratar modificada que el médico del ensayo consideró relacionados con el régimen del ensayo se resumen en la Tabla 3. Los eventos adversos de cualquier tipo, eventos adversos médicamente importantes y los eventos adversos que llevaron a la suspensión del régimen **se reportaron con mayor frecuencia en el grupo con atorvastatina** que en el grupo placebo (Tabla 3). En los casos de interrupción del régimen asignado, la razón más citada fue "participante no voluntario" (en el 15,6% de los participantes del grupo con atorvastatina y en el 16,2% de los del grupo placebo), con eventos adversos o un perfil de efectos secundarios inaceptable que llevó a la suspensión en el 7,2% y en el 6,1%, respectivamente.

TABLA 3

Table 3. Trial-Related Safety Events (Modified Intention-to-Treat Population).*

Event	Atorvastatin (N=4876)	Placebo (N=4847)
	no. of participants (%)	
Any adverse event	3073 (63.0)	2846 (58.7)
Serious adverse event	131 (2.7)	129 (2.7)
Medically important adverse event	430 (8.8)	324 (6.7)
Discontinuation of trial regimen due to adverse event	349 (7.2)	297 (6.1)
Adverse events of special interest		
Musculoskeletal and connective-tissue disorders		
Any adverse event	1562 (32.0)	1423 (29.4)
Serious adverse event	8 (0.2)	8 (0.2)
Medically important adverse event	54 (1.1)	43 (0.9)
Hepatobiliary disorders		
Any adverse event	163 (3.3)	44 (0.9)
Serious adverse event	9 (0.2)	4 (0.1)
Medically important adverse event	69 (1.4)	14 (0.3)
Diabetes and diabetes-related disorders		
Any adverse event	195 (4.0)	132 (2.7)
Serious adverse event	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Medically important adverse event	56 (1.1)	33 (0.7)
Nervous system disorders		
Any adverse event	1148 (23.5)	1141 (23.5)
Serious adverse event	11 (0.2)	7 (0.1)
Medically important adverse event	20 (0.4)	29 (0.6)

* The modified intention-to-treat population included all the participants who received at least one dose of atorvastatin or placebo. Adverse events that were assessed by the trial physician as being related to the trial are included. Adverse events were coded according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), version 21.0,[25] and the seriousness of adverse events was categorized according to the 2007 National Statement on Ethical Conduct in Human Research of the National Health and Medical Research Council.[26]

Eventos de seguridad relacionados con ensayos (población con intención de tratar modificada).

No se observó una diferencia sustancial entre grupos en el porcentaje de participantes con eventos adversos graves. Se reportaron eventos adversos graves que involucraron tejido musculoesquelético o conectivo en el 0,2% de los participantes de cada grupo, y eventos adversos médicamente importantes de este tipo se reportaron en el 1,1% de los participantes del grupo con atorvastatina y en el 0,9% de los del grupo placebo. Se notificaron eventos hepatobiliares graves en el 0,2% de los participantes en el grupo con atorvastatina y en el 0,1% en el grupo placebo, y eventos hepatobiliares médicamente importantes en el 1,4% y en el 0,3%, respectivamente. Se notificaron diabetes graves o eventos adversos relacionados con la diabetes en menos del 0,1% de los participantes de cada grupo, y en el 1,1% de los participantes del grupo con atorvastatina y en el 0,7% del grupo placebo.

Discusión

Entre adultos comunitarios de 70 años o más sin antecedentes de enfermedad cardiovascular clínica, el tratamiento con atorvastatina a **una dosis diaria de 40 mg se asoció con un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores que el placebo en un seguimiento medio de 6 años**, pero no resultó en una supervivencia sin discapacidad más prolongada. La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares mayores pareció ser similar entre los participantes de 70 a 74 años y los de 75 años o más. La diferencia en el riesgo de eventos secundarios cardiovasculares fue coherente con el efecto global del tratamiento. El riesgo de muerte por cualquier causa, demencia, discapacidad física persistente o hospitalización por cualquier causa no difería sustancialmente entre los dos grupos del ensayo. La incidencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos, pero **los eventos adversos médicamente importantes, especialmente los relacionados con musculoesquelético o tejido conectivo, eventos hepatobiliares y eventos adversos relacionados con la diabetes, fueron más frecuentes con atorvastatina** que con placebo.

En contraste con ensayos previos de prevención primaria que involucraban estatinas,[7,8,14–16] *nuestro ensayo incluyó únicamente adultos que vivían en comunidad de al menos 70 años* (>40% de los participantes tenían más de 75 años). Los grupos estaban equilibrados respecto al género, y los participantes estaban distribuidos de forma equitativa entre zonas metropolitanas y regionales o rurales. Los niveles medios de colesterol LDL estaban en el rango normal (límite superior, <135 mg por decilitro [<3,5 mmol por litro])[31] al inicio y, como se esperaba, se redujeron en una media de 48 mg por decilitro en el grupo con atorvastatina, en comparación con 16 mg por decilitro en el grupo placebo. Los beneficios cardiovasculares generales fueron consistentes entre los subgrupos definidos por el nivel de colesterol LDL, la presión arterial, el IMC y la función renal al inicio.

Los beneficios cardiovasculares del tratamiento con 40 mg de atorvastatina en este ensayo fueron mayores que los observados en el ensayo PROSPER,14 que incluyó pravastatina a una dosis de 40 mg en una población mayor con una edad media de 75,4 años, pero similares a los reportados en el ensayo JUPITER,16 con rosuvastatina a una dosis de 20 mg en una población con una edad media de 66,0 años, y en el ensayo HOPE-3,15 con rosuvastatina a una dosis de 10 mg en una población con una edad media de 65,7 años. Los beneficios en la población mayor de nuestro ensayo se asociaron a una disminución sustancial de los niveles de colesterol LDL y fueron mayores que los reportados por la Colaboración de Ensayos de Tratamiento del Colesterol en metaanálisis de datos de poblaciones de ensayos de edad

similar a la población de nuestro ensayo.[7,8] Los grandes efectos del tratamiento en este ensayo se debieron principalmente a ***una menor incidencia de eventos no fatales, especialmente infarto de miocardio y revascularización coronaria, con atorvastatina que con placebo;*** el número de muertes por causas cardiovasculares fue en general bajo. Los efectos fueron especialmente notables y probablemente conservadores dado el porcentaje considerable de participantes que suspendieron el régimen del ensayo, así como el mayor uso de estatinas abiertas en el grupo placebo que en el grupo de atorvastatina. La falta de beneficio respecto a la muerte por causas cardiovasculares podría explicarse por bajas tasas de letalidad con acceso universal subvencionado a un manejo contemporáneo adecuado de los síntomas cardiovasculares y por el riesgo competidor de muerte por otras causas en esta población mayor.[32]

Un hallazgo notable es que la menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores y no fatales con atorvastatina que con placebo no resultó en una mejora correspondiente en la supervivencia sin discapacidad. Las explicaciones de este resultado podrían incluir el hecho de que el 80% de las muertes en nuestro ensayo fueron por causas no cardiovasculares. A pesar de las supuestas propiedades biológicas pleiotrópicas de las estatinas y las preocupaciones sobre el daño por niveles bajos de colesterol [,33-36] no se observaron beneficios ni riesgos de la atorvastatina en relación con la muerte por causa alguna, demencia o discapacidad física en nuestro ensayo. Sin embargo, el número de nuevos casos de discapacidad física fue reducido, lo que limitó nuestra capacidad para sacar conclusiones sobre este componente del punto final primario.

En muchas terapias, la incidencia de eventos adversos aumenta sustancialmente con la edad y con el uso de múltiples medicamentos; en el caso de las estatinas, los eventos adversos pueden incluir condiciones potencialmente incapacitantes, como trastornos musculoesqueléticos y hepáticos graves.[19] A pesar de la edad avanzada de la población en ensayo y nuestro seguimiento exhaustivo, la frecuencia de eventos adversos graves fue baja y pareció tener poco efecto en los componentes de la supervivencia libre de discapacidad. Los eventos adversos musculoesqueléticos y hepatobiliares graves de especial interés fueron poco frecuentes, con un total de 29 participantes que reportaron tales eventos. Nuestros datos están en concordancia con los hallazgos sobre eventos adversos de un metaanálisis de datos a nivel de participante de ensayos anteriores que evaluaron la seguridad de las estatinas.[37]

El presente ensayo también ofreció la oportunidad de monitorizar la adherencia al tratamiento en el contexto de la prevención primaria. Se observó una mayor incidencia de interrupción

del régimen del ensayo en este ensayo que en ensayos anteriores con estatinas,14[-16,38,39], siendo la razón más comúnmente reportada "participante no voluntario" (en el 15,6% de los participantes del grupo con atorvastatina y en el 16,2% de los del grupo placebo) en lugar de eventos adversos o un perfil de efectos secundarios inaceptable (que llevó a la suspensión en un 7,2% y en un 6,1%, respectivamente). Combinados con datos de estudios reales que muestran una adherencia a 5 años de solo 25% a 50%, nuestros hallazgos destacan que abordar la persistencia con el uso de estatinas sigue siendo fundamental para la eficacia futura de la prescripción de prevención primaria en adultos mayores.

El ensayo evaluó los efectos de las estatinas en eventos cardiovasculares importantes y en la supervivencia sin discapacidad en una gran población comunitaria de hombres y mujeres mayores a través de un entorno de atención primaria; los participantes en nuestro ensayo representaban a adultos mayores que, en gran medida basándose únicamente en la edad, se considerarían de alto riesgo de enfermedad cardiovascular y elegibles para terapias de prevención primaria, incluidas las estatinas. La elección de dosis altas de atorvastatina[41] condujo a una reducción del nivel medio de colesterol LDL de aproximadamente un 38%, frente a la reducción del 13% en el grupo placebo. La determinación y evaluación de eventos finales primarios fue rigurosa, con seguimiento prolongado y una determinación completa del estado vital. Finalmente, la recopilación regular de datos detallados sobre los síntomas asociados al uso de estatinas (pero con vínculos causales poco claros) abordó el balance riesgo-beneficio más amplio asociado al uso de estatinas en adultos mayores.

Nuestro ensayo tiene *limitaciones.* A pesar de una estrategia de reclutamiento altamente descentralizada a través de las consultas médicas generales australianas, los participantes eran predominantemente blancos, con el inglés como lengua materna. El ensayo también reclutó durante toda la pandemia de coronavirus de 2019, lo que requirió que muchas evaluaciones se realizaran mediante visitas remotas en lugar de presenciales y amplió el periodo de reclutamiento. A pesar de este desafío, seguía siendo posible una determinación rigurosa de los puntos finales, sin observar diferencias en los efectos de los participantes que se sometieron a la aleatorización antes del inicio de la pandemia y aquellos que la sufrieron durante o después de la pandemia. Por último, el enfoque en la prevención primaria en el ensayo limita la capacidad de generalizar nuestros hallazgos a adultos mayores que son más frágiles y tienen más condiciones coexistentes.

En este ensayo, el tratamiento con atorvastatina resultó en un menor riesgo de eventos cardiovasculares mayores que el placebo con una mediana de 5,9 años, pero no condujo a una supervivencia libre de discapacidad más larga en adultos mayores sin enfermedad cardiovascular clínica.

NOTAS

Este artículo fue publicado el 29 de agosto de 2026 a las NEJM.org.