



REVISIÓN

Tratamiento de la dislipemia en grupos especiales: ancianos y embarazadas

Ángel Brea Hernando

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

Disponible en Internet el 23 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Dislipemia;
Ancianos;
Embarazadas;
Colesterol;
Triglicéridos

KEYWORDS

Dyslipidemia;
The elderly;
Pregnancy;
Cholesterol;
Triglycerides

Resumen El manejo de la dislipemia viene adecuadamente justificado en las guías de prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Sin embargo, algunos grupos especiales de personas, como es el caso de los ancianos y de las embarazadas, no son específicamente nombrados en las recomendaciones que proporcionan muchas de ellas. La presente revisión pretende contribuir al conocimiento sobre el manejo de la dislipemia en las poblaciones de ancianos y embarazadas, de acuerdo a las evidencias publicadas en la literatura médica.

Se describe el impacto de las ECV en la población anciana, así como la importancia del colesterol como factor de riesgo en esta edad, y los estudios observacionales y de prevención primaria y secundaria que justifican el tratamiento farmacológico en este grupo de personas mayores.

Por otra parte, se realiza un repaso de los cambios fisiológicos que el embarazo introduce en el metabolismo lipídico y de las dislipemias que la gravidez puede originar o complicar, analizándose los tratamientos disponibles actualmente para estas situaciones.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

Treatment of dyslipidemia in special groups: The elderly and pregnant women

Abstract The management of dyslipidemia is amply justified in guidelines on cardiovascular disease (CVD) prevention. However, in many of the recommendations, some special groups, such as the elderly and pregnant women, are not discussed separately. The present review aims to contribute to knowledge of the management of dyslipidemia in elderly and pregnant populations, according to the evidence published in the medical literature.

The impact of CVD on the elderly population, as well as the importance of cholesterol as a risk factor in this age group, are discussed. Observational studies and primary and secondary prevention justifying drug treatment in the elderly are described.

The physiological changes produced by pregnancy on lipid metabolism and the lipid alterations that can be caused or complicated by pregnancy are also discussed. Currently available treatment options for these situations are analyzed.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Correo electrónico: abrea@riojasalud.es

0214-9168/\$ - see front matter © 2010 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

doi:[10.1016/j.arteri.2011.01.005](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2011.01.005)

El manejo de la dislipemia viene adecuadamente justificado en las guías de prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Sin embargo, algunos grupos especiales de personas, bien porque se encuentren en determinada etapa de la vida —p. ej., niños, ancianos y embarazadas—, o bien por sufrir determinadas patologías —p. ej., infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana o con enfermedad renal crónica—, no son específicamente nombrados en las recomendaciones que proporcionan muchas de ellas.

La presente revisión pretende contribuir al conocimiento sobre el manejo de la dislipemia en las poblaciones de ancianos y embarazadas, de acuerdo a las evidencias publicadas en la literatura médica.

Ancianos

Importancia de la enfermedad cardiovascular en el anciano

Prácticamente es de dominio público que en España, como en el resto de países occidentales, las enfermedades del aparato circulatorio constituyen la primera causa de muerte. Pero quizá se ha dado menos énfasis al hecho que la tasa de mortalidad cardiovascular se incrementa exponencialmente conforme aumenta la edad. De hecho, en nuestro país las personas mayores de 75 años tuvieron en el año 2004 una tasa de prevalencia superior a 1.000 por cada 100.000 habitantes, mientras que la tasa bruta para todas las edades fue de 291, o la correspondiente entre los 50 y 60 años no alcanzó el centenar por cada 100.000 habitantes¹. La magnitud de la trascendencia que tiene la ECV en las personas mayores se amplifica si tenemos en cuenta el progresivo envejecimiento de nuestra sociedad. Según el último censo del Instituto Nacional de Estadística, publicado en enero de 2009, el número de personas mayores de 65 años en España es de 7.632.925, de los que cerca de un millón superaban los 85 años². En el último quinquenio, estos grupos experimentaron un crecimiento anual del 0,9%, lo que puede facilitarnos la proyección del número de individuos que en el futuro se encontrarán en los grupos etarios de más alta prevalencia de ECV.

Sin embargo, al enfrentarnos al tratamiento de la hipercolesterolemia de las personas mayores es posible que se nos plantee la siguiente duda: Dado que según avanza la edad disminuye el riesgo relativo proveniente de los lípidos y aumenta la incidencia de otras patologías en los ancianos, ¿es de utilidad la intervención preventiva hipolipemiente en las personas mayores? Veremos seguidamente que el colesterol continúa siendo un factor de riesgo en la tercera edad y repasaremos los estudios que sostienen la viabilidad de su control en esta fase de la vida.

¿Es el colesterol un factor de riesgo en los ancianos?

La colesterolemia no permanece constante, sino que varía a lo largo de la existencia del ser humano. Los estudios longitudinales han puesto de manifiesto que, con algunas diferencias particulares entre los sexos, la concentración

plasmática de colesterol aumenta progresivamente desde la pubertad, estabilizándose hacia la sexta década, para declinar en etapas posteriores. Esta disminución en la última fase de la vida se atribuye a la combinación entre una desaparición más temprana por ECV de los individuos hipercolesterolémicos³, y un concomitante decremento del peso con la edad, verosímilmente influido por la deficiencia nutricional que se advierte con frecuencia en los ancianos⁴.

Probablemente se deba a esta acentuada variabilidad del colesterol sérico en las últimas décadas el hecho de que, mientras algunos estudios epidemiológicos no encuentran una clara asociación entre niveles altos de colesterol y riesgo cardiovascular en el anciano⁵, otros observan un incremento de la mortalidad coronaria con la elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)⁶, y otros establecen una relación en «U» entre colesterol total (CT) y mortalidad⁷. A todo ello debería añadirse que las enfermedades crónicas emaciantes o terminales, de alta prevalencia en las últimas décadas de la vida, reducen la colesterolemia y contribuyen a debilitar la causalidad entre el CT y el cLDL con las ECV, que se observa en los más jóvenes. Cabe resaltar que, al introducir en los análisis estadísticos parámetros que reflejan el estado de salud y nutricional, la elevación del CT conserva su poder predictor sobre la aparición de ECV⁷.

Estudios de eficacia de los fármacos hipolipemiantes en la prevención cardiovascular del paciente anciano

La mayoría de los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de los hipolipemiantes en el paciente anciano se refieren al empleo de las estatinas. Del resto —fibratos, ezetimiba, niacina y ácidos grasos omega-3— carecemos de referencias específicas sobre la disminución de las ECV en la tercera edad. No obstante, según los informes provenientes de las agencias de reglamentación y control de su comercialización, el efecto regulador del colesterol en las personas mayores es similar al acontecido en otras edades, sin experimentar mayor cuantía de efectos adversos indeseables. Bajo estas premisas, repasaremos los estudios con estatinas e individuos en edad geriátrica.

Estudios observacionales

Una serie de estudios observacionales⁸⁻¹⁰, llevados a cabo por el mismo grupo de trabajo en 1.490 pacientes de 81 años de edad media, con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) y niveles de cLDL de 125 mg/dL, advirtieron que tras 3 años de seguimiento, el 45% que había sido tratado con estatinas lograba:

- Una reducción del 50% en los casos de muerte de origen coronario o IAM no fatal, beneficiándose incluso los mayores de 90 años.
- Una disminución del 60% de los accidentes cerebrovasculares (ACV), favoreciéndose hasta los 90 años, aunque no posteriormente.
- Un descenso del 48% de los casos de insuficiencia cardíaca.

La restricción de nuevos acontecimientos de IAM o ACV se amplió si los valores de cLDL descendían por debajo de los

90 mg/dl. En el caso de los episodios coronarios, esto ocurrió independientemente del uso de aspirina¹¹.

Otros estudios de pacientes a los que se les prescribió una estatina, y que habían tenido una afección arteriosclerótica en diversos territorios vasculares, arrojaron resultados en concordancia con los anteriormente citados¹²⁻¹⁵. Tampoco se advirtieron diferencias significativas entre los diferentes tipos de estatina empleados y el resultado combinado de muerte o IAM¹⁶.

En la cohorte del departamento de veteranos norteamericanos de más de millón y medio participantes de los que casi la mitad superaba los 70 años, los que tomaban una estatina experimentaron, tras el ajuste de otras variables, una reducción significativa del 46% del riesgo relativo de fallecer. Pese a que este grupo presentaba un mayor riesgo de mortalidad, su media de supervivencia se prolongó más de 2 años frente a los que no consumían estos fármacos¹⁷.

El estudio más reciente —que incluye 20.132 hombres con una edad media de 67,7 años, de los que 1.752 superaban los 80 años— demuestra que la disminución del riesgo cardiovascular fue proporcional a la magnitud de la reducción del cLDL, inclusive en personas mayores de 80 años. De hecho, todos los que lograron descender sus concentraciones de cLDL más de 70 mg/dl consiguieron rebajar su riesgo un 70%, alcanzando, en todos los casos, una reducción del riesgo absoluto superior a los de menor edad¹⁸. Así pues, los estudios observacionales mantienen, aunque de forma inversa, la causalidad entre las ECV y los niveles de colesterol identificada en los estudios epidemiológicos para los individuos de la tercera edad. Es decir, a menor colesterolemia, mayor disminución de procesos cardiovasculares.

Pasemos a continuación a detallar los estudios, tanto de prevención primaria como secundaria, que analizan prospectivamente el empleo de estatinas en personas mayores para reducir las ECV.

Estudios de prevención primaria

Sólo hay un ensayo de prevención primaria específicamente diseñado para población anciana: el estudio PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease)¹⁹. En este trabajo, 5.804 personas de ambos sexos, entre 70 y 82 años de edad, con concentraciones de cLDL entre 154 y 351 mg/dl, que tenían un riesgo cardiovascular alto, se distribuyeron aleatoriamente para recibir 40 mg de pravastatina o placebo. Tras 3,2 años de seguimiento, el fármaco, en comparación con el placebo, disminuyó el CT un 32% y los triglicéridos un 12%, aumentando el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) un 5%. Se observó una reducción significativa del 15% en el objetivo primario combinado de muerte por cardiopatía coronaria, infarto no fatal o ACV, con un número necesario a tratar (NNT) de 48. La pravastatina consiguió también rebajar un 19% el objetivo combinado de muerte por cardiopatía coronaria e infarto no fatal. Aunque bajó a la mitad la incidencia esperada de los ACV, no alcanzó significación estadística. Sí lo hizo la disminución del 25% del riesgo de accidente isquémico transitorio¹⁹.

Complementariamente, disponemos de la información aportada por tres ensayos de prevención primaria —AFCAPS/TexCAPS, Cardiovascular Health Study y el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)—,

que incluyeron grupos de personas mayores²⁰⁻²². El AFCAPS/TexCAPS fue el primer estudio a larga escala de prevención primaria²⁰. Se diseñó para evaluar el efecto de 20 o 40 mg de lovastatina durante más de 5 años sobre las ECV. Participaron en él 1.416 pacientes mayores de 65 años. Se constató que al cabo de más de 5 años este grupo obtuvo una similar reducción significativa del riesgo relativo de eventos coronarios mayores (37%) que los sujetos más jóvenes. En el Cardiovascular Health Study²¹ participaron 1.914 individuos mayores de 65 años de ambos sexos, libres de antecedentes cardiovasculares, a los que prospectivamente se les evaluó el empleo de cualquier estatina tras un seguimiento de 7,3 años. Las personas sometidas a tratamiento hipolipemiante, comparadas con un grupo que no lo recibieron, experimentaron reducciones significativas del 44% del riesgo de morir por cualquier causa, y del 56% de los eventos cardiovasculares. Se corroboró que estos beneficios alcanzaban incluso a un subgrupo de mayores de 74 años. El estudio CARDS²² se llevó a cabo con personas de 40 a 75 años afectas de diabetes mellitus tipo 2, con niveles de cLDL inferiores a 160 mg/dl, empleando 10 mg de atorvastatina o placebo. Un análisis *post hoc*²³ comparó los resultados de los 1.129 pacientes mayores de 65 años con los de los más jóvenes. Ambos grupos experimentaron una similar reducción del riesgo relativo para el primer evento cardiovascular mayor. Sin embargo, la mayor reducción del riesgo absoluto en los ancianos determinó que los más jóvenes superaran a éstos en el NNT (33 frente a 21).

Como resumen, estos ensayos aportan las pruebas del éxito de la prevención primaria cardiovascular en personas mayores —independientemente de su edad— al reducirles con estatinas la concentración sérica de colesterol.

Estudios de prevención secundaria

No hay ningún estudio de prevención secundaria específicamente diseñado en población anciana. Sin embargo, la mayoría de los ensayos más importantes llevados a cabo en pacientes con antecedentes de afectación vascular contenían personas por encima de los 65 años. Comentaremos seguidamente los datos aportados por los más trascendentes, cuya síntesis se recoge en la [tabla 1](#).

El Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)^{24,25} incluyó 1.021 pacientes de edad superior a los 65 años con antecedentes de angina o IAM previos y un nivel de CT entre 212 y 309 mg/dl, a los que se les asignó a tratamiento con simvastatina 20-40 g/día o placebo, durante un tiempo medio de seguimiento de 5,4 años. La reducción del cLDL conseguida por la simvastatina fue de un 35%, sin influencia de la edad. El fármaco consiguió disminuir la mortalidad total en los ancianos un 34% —con una reducción del riesgo absoluto del doble que en los más jóvenes—, y un 43% la de origen coronario. También disminuyó un 41% de las revascularizaciones, un 30% los ACV y un 38% la arteriopatía periférica.

Posteriormente al 4S, aparecieron dos ensayos en los que el fármaco elegido para el tratamiento fue la pravastatina a una dosis de 40 mg diarios, y en los que participaron pacientes de entre 65 y 75 años con coronariopatía previa. Los datos de ambos, referidos sólo a este grupo de edad, se describen seguidamente. En el estudio CARE (Cholesterol

Tabla 1 Ensayos de prevención secundaria con estatinas con subgrupos de personas mayores.

Estudio	Pacientes	Lípidos	Estatina ^a	Resultados (RRR)
4S ²⁵	1.021 ≥65 años	CT: 213-309 mg/dl	Simvastatina 20-40 mg/día 5,4 años	↓34% mortalidad total ↓43% mortalidad coronaria ↓30% ACV
CARE ²⁷	1.283; 65-75 años	cLDL: 115-174 mg/dl	Pravastatina 40 mg/día 5 años	↓32% eventos CV mayores ↓45% mortalidad coronaria ↓40% ACV
LIPID ²⁹	3.514; 65-75 años	CT: 155-271 mg/dl	Pravastatina 40 mg/día 6 años	↓21% mortalidad total ↓24% mortalidad coronaria ↓22% mortalidad coronaria o IAM no fatal ↓26% IAM
PPPP ³⁰	4.843; 65-75 años	cLDL: 125-212 mg/dl	Pravastatina 5-6 años	↓26% mortalidad coronaria o IAM no fatal
HPS31,32	5.750 ≥70 años	cLDL medio: 131 mg/dl	Simvastatina 40 mg/día 5 años	↓28% eventos CV mayores ↓29% ACV
Metaanálisis ³³	19.569; 65-82 años	cLDL: 132-190 mg/dl	Varias estatinas 0,8-6,1 años (5 años ^b)	↓22% mortalidad total ↓30% mortalidad coronaria ↓26% IAM no fatal ↓30% revascularización coronaria ↓25% ACV

Se muestran sólo los datos del subgrupo de personas mayores.

ACV: accidente cerebrovascular agudo; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; RRR: reducción del riesgo relativo.

^a Estatina: dosis en mg/día comparada con placebo y duración del ensayo.

^b Resultados del metaanálisis estimados en 5 años de tratamiento.

and Recurrent Events)^{26,27} participaron 1.283 ancianos con niveles de cLDL entre 115 y 174 mg/dl. Su tratamiento durante 5 años consiguió una reducción significativa del riesgo relativo de muerte de origen coronario del 45% (NNT=22), evitándose un 32% de eventos coronarios mayores (NNT=11) y un 40% de los ACV. En el grupo de ancianos, por cada 1.000 tratados se logró soslayar 225 hospitalizaciones de causa vascular, lo que supuso una tasa dos veces superior a la lograda entre los de menor edad. La población del estudio LIPID (The Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease)²⁸ estaba constituida por 9.014 pacientes con antecedentes de IAM o angina. De ellos, 1.283 entraban en los límites entre 65 y 75 años²⁹. Tras administrar 40 mg diarios de pravastatina durante 6 años, los resultados clínicos y la aparición de efectos secundarios fueron similares para cualquier edad. Se demostró con ello una eficacia reductora del riesgo relativo de mortalidad total del 21% (NNT=22); de la mortalidad coronaria del 24% (NNT=35); del IAM en un 26%, y de los ACV en un 12%. La combinación mortalidad coronaria e IAM no fatal disminuyó un 22% (NNT=21). Con los datos de otro ensayo con pravastatina y de los participantes en el CARE y en el LIPID, se efectuó un análisis conjunto, denominado Prospective Pravastatin Pooled Project (PPPP)³⁰. Una cuarta parte de las personas examinadas (4.843) pertenecían al grupo de entre 65 y 75 años. Se alcanzó una reducción significativa del objetivo primario conjunto de muerte coronaria o IAM no fatal del 26%, lo cual supuso una magnitud similar a la que aconteció en individuos más jóvenes: 21% en el grupo entre 55 y 65 años y 32% en los menores de 55.

El estudio que incluyó un mayor número de pacientes de prevención secundaria fue el Heart Protection Study (HPS), con un total de 20.536 pacientes³¹. De ellos, el 28% era mayor de 70 años a la entrada en el estudio. A todos los participantes se les adjudicó aleatoriamente a recibir 40 mg diarios de simvastatina, o placebo, durante 5 años. Ello condujo a una reducción de la mortalidad total en el grupo del fármaco del 13%, de la mortalidad coronaria del 17%, de cualquier evento coronario mayor del 28% y de los ACV del 25%. Evitó así mismo un 24% de revascularizaciones coronarias. Los autores no encontraron ninguna influencia en sus resultados de la edad o del sexo de los participantes. De hecho, el NNT para impedir el primer evento coronario mayor fue de 16 para menores de 70 años y de 20 para los que superaban esa edad. De forma similar, todos los grupos etarios se beneficiaron del tratamiento para la prevención de los ACV, con un 28% de reducción del tipo isquémico. En el caso de los mayores de 70 años, el NNT fue de 42³². Los efectos secundarios fueron mínimos y con igual incidencia en todos los grupos. Tampoco se observó elevación de las tasas de mortalidad por cáncer.

La última prueba de la utilidad de las estatinas en pacientes ancianos con antecedentes cardiovasculares la aporta un reciente metaanálisis de 9 ensayos de prevención secundaria con datos de personas entre 65 y 82 años de edad³³. Concluye que las estatinas disminuyen la mortalidad total en esta población un 22% tras 5 años de tratamiento (NNT=30). La reducción de las tasas de mortalidad coronaria (30%), IAM no fatal (26%), ACV (25%) y la necesidad de revascularización (30%) fueron aún de mayor cuantía (tabla 1). Merece desta-

carce, por último, que este trabajo encuentra que, en los octogenarios, la mortalidad total mediante el tratamiento con estatinas se rebaja hasta un 50%. Un análisis de esta publicación revela que el beneficio en años de vida ganados en los mayores de 85 años es de 2,1 años, y el de aquellos que se sitúan en mitad de la cincuentena es de 4,3 años³⁴. Teniendo en cuenta sus respectivas esperanzas de vida —2,8 y 18,8 años, respectivamente—, la ganancia relativa de supervivencia se muestra claramente favorable a los pacientes en edad geriátrica: 75% frente a 23%³⁴.

Tratamiento con estatinas a altas dosis en el paciente anciano

En los últimos años, una serie de publicaciones han puesto de manifiesto los beneficios que el tratamiento con altas dosis de estatinas otorga a los pacientes con un alto riesgo de sufrir un episodio cardiovascular. No obstante, la preocupación de que tales prácticas generen efectos adversos en la población anciana suele impedir que éstas alcancen el máximo rendimiento terapéutico, al no serles prescritas. Sin embargo, la evaluación de los subgrupos de personas de mayor edad de los ensayos que emplean estatinas de forma intensiva apoya su empleo en este colectivo. Así, los subanálisis de los estudios Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)³⁵ y Treating to New Targets (TNT)³⁶, en los que los pacientes recibían 80 mg de atorvastatina, demostraron una similar disminución del riesgo absoluto de los objetivos combinados múltiples, entre ancianos y personas más jóvenes. El estudio PROVE-IT³⁷, que comparó la eficacia entre 80 mg de atorvastatina frente a 40 mg de pravastatina tras un síndrome coronario agudo, contó con la presencia de 624 pacientes mayores de 70 años. Una observación de los datos de esta población indicó que los ancianos consiguen una mayor reducción del objetivo combinado (muerte por cualquier causa, IAM, angina inestable) que los más jóvenes, tanto del riesgo relativo (40% frente al 26%) como del absoluto (8% frente al 2,3%)³⁸. Si las personas mayores alcanzaban una concentración de cLDL inferior a 70 mg/dl su NNT era de 12, mientras que el de los más jóvenes con idénticos niveles fue de 40³⁸.

El ensayo Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE)³⁹ fue diseñado para evaluar un régimen de tratamiento estatínico intensivo en una población anciana. Confrontó, en 893 enfermos coronarios de ambos sexos con edades entre los 65 y los 85 años, una dosis de 80 mg de atorvastatina frente a otra de 40 mg de pravastatina. Se identificó que la dosis más potente redujo, de forma significativa, un 77% más la mortalidad total en los 12 meses de seguimiento.

Por último, un subanálisis de 1.001 personas de entre 65 y 78 años del estudio Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE), que administraba hasta 80 mg de atorvastatina o tratamiento convencional para lograr un cLDL < 80 mg/dl, demostró igualmente un mayor poder reductor de la dosis alta en el objetivo muerte coronaria o IAM no mortal, llegando a la significación estadística, hecho que no lograron los menores de 65 años⁴⁰.

Los resultados de este conjunto de estudios parecen aconsejar de forma clara la generalización de la terapia intensiva en ancianos con cardiopatía isquémica. No obstante, en muchos de ellos las tasas de abandono del tra-

tamiento fueron superiores con las dosis más altas, y algunos tuvieron mayor cantidad de efectos adversos.

Seguridad del tratamiento con estatinas en el anciano

Pese a la relativa seguridad de las estatinas, los riesgos de que en las personas ancianas causen efectos secundarios adversos se incrementa debido al gran número de fármacos que a diario emplea esta población. En España este consumo ronda la media de cinco medicamentos por persona mayor, estimándose incluso que cerca de la mitad es en condiciones inapropiadas⁴¹. Sin duda la limitación al empleo de los fármacos con eficacia demostrada redundará en una menor aparición de efectos indeseables. En los ensayos anteriormente expuestos con estatinas a altas dosis, las ganancias clínicas se lograron con leves incrementos de los episodios adversos, entre el 0,1 y el 3,1% en términos absolutos, si se comparan con personas más jóvenes o con dosis menores. De cualquier forma, hay que destacar que la combinación de las estatinas con otros hipolipemiantes, especialmente gemfibrozilo, incrementa el riesgo de acontecimientos adversos. En monoterapia, la elevación de transaminasas o de enzimas musculares no alcanza significación estadística en muchos de ellos. Como ya se comentó, el tratamiento intensivo facilita la discontinuidad en el empleo del fármaco. Todos estos inconvenientes se ven ampliamente limitados por la magnitud de los beneficios conseguidos.

Manejo de la dislipemia en el paciente anciano

La última guía europea de prevención cardiovascular hace una referencia difusa a la población anciana, cuestionando incluso el valor del tratamiento farmacológico de la dislipemia en este grupo⁴². El NCEP-ATP III hace una indicación más explícita, que dice textualmente que el beneficio de reducir intensivamente el cLDL no debe ser negado a ninguna persona únicamente en función de su edad⁴³. También propone que, en vez de calcular el riesgo mediante la fórmula de Framingham, se realicen técnicas para evaluar la arteriosclerosis subclínica, e intensificar el tratamiento hipolipemiante si se observan alteraciones arteriales severas coronarias o sistémicas, aun en ausencia de sintomatología clínica. Para los casos de prevención secundaria, sugiere la administración de las mismas medidas que la guía oferta a los individuos de media edad. Por tanto, si el riesgo es extremadamente alto, el objetivo del nivel de cLDL a conseguir debe ser menor de 70 mg/dl, y si es moderadamente alto, lo fija en menor de 100 mg/dl, con una reducción al menos entre el 30 y el 40% de su concentración basal.

A pesar de los datos anteriormente expuestos y del respaldo de las recomendaciones, una opinión común a muchos médicos es que la prevención de la cardiopatía isquémica en personas mayores podría requerir un prolongado tratamiento reductor del cLDL durante muchos años, antes de que el curso de la arterioesclerosis consiguiera ser alterado. Debe quedar claro que los estudios aquí comentados objetivan que los beneficios clínicos se ven en el período inicial del uso del fármaco, entre 6 meses y 2 años, y que en muchos casos se ha producido con anterioridad una regresión o estabilización de la aterosclerosis. Una vez aclarado

este concepto, corresponde recalcar que la decisión de tratar un colesterol sérico más alto de lo normal en un anciano necesita ser individualizada, y que debe basarse no tanto en la edad cronológica, como en su estado general de salud y esperanza de vida estimada. Lamentablemente, la infrautilización de los hipolipemiantes en los ancianos está bien constatada. En un estudio retrospectivo de 396.077 pacientes mayores de 66 años con alto riesgo cardiovascular⁴⁴ se encontró que la prescripción de las estatinas disminuía según aumentaba la edad. Adicionalmente también se reducía su empleo con el aumento de riesgo cardiovascular y con un mayor riesgo de muerte. Por lo tanto, los pacientes ancianos, que son los que tienen más probabilidad de obtener el mayor beneficio absoluto de las estatinas, parece que son los que menos probabilidades tienen de recibirlos. Es deseable que estas conductas se vean modificadas en el futuro.

Embarazadas

El embarazo es una situación especial en la vida de la mujer que condiciona cambios en su fisiología y el desarrollo de un nuevo ser. La gravidez produce diversas transformaciones en el metabolismo lipídico de la embarazada para atender las demandas nutricionales y de crecimiento originadas por el feto. Éste es susceptible de verse afectado por las alteraciones patológicas que pueda desarrollar su madre, o por las complicaciones de las dislipemias previas que ella pudiera padecer, o por los medicamentos que pudiera consumir. A continuación repasaremos brevemente las alteraciones lipídicas fisiológicas y patológicas durante la gestación, y las terapias hipolipemiantes disponibles durante esta etapa.

Cambio natural del perfil lipídico en el embarazo

Para satisfacer las necesidades fetales se originan una serie de alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas de la embarazada que conducirán a una modificación de su perfil lipídico al inicio del segundo trimestre de la gestación, fase altamente anabólica que sólo cambiará al final del embarazo. En una gestante sin complicaciones como diabetes o preeclampsia, los niveles plasmáticos de CT aumentan un 50% y los de TG se multiplican entre dos y cuatro veces, influidos por estrógenos, progestágenos y lactógeno placentario. Los niveles de partículas HDL y LDL, y especialmente los de IDL y VLDL, se incrementan, adquiriendo estas tres últimas un tamaño más grande y un mayor contenido de apo B y TG⁴⁵. Estas variaciones fisiológicas son consecuencia del aumento de síntesis hepática de VLDL-TG inducido por los estrógenos; de la disminución en la función lipolítica de la lipoproteinlipasa (LPL) y de la lipasa hepática; de un incremento de la proteína transferidora de ésteres de colesterol en el segundo trimestre y, en el tercero, de una intensificación en la actividad de la lipasa hormonosensible adipocitaria⁴⁶. Las apolipoproteínas A1, A2 y B también experimentan elevaciones durante el embarazo, de acuerdo con las partículas que las contienen. Esta adaptación metabólica permite a la madre acumular triglicéridos a lo largo del segundo trimestre en forma de depósito de grasa, que servirá para su consumo durante el tercero, y que asegurará

al feto en todo momento una fuente de glucosa, principal nutriente que cruza la placenta. Los TG maternos no atraviesan la barrera placentaria, pero gracias a la LPL y otras lipasas que permiten su hidrólisis, garantizan el paso de ácidos grasos esenciales hacia el feto. Tras el parto, el aumento de actividad de la LPL mamaria deriva la circulación de los TG hacia la síntesis de leche⁴⁷.

Dislipemia patológica durante la gestación en la mujer previamente normolipémica

Durante el primer trimestre, el perfil lipídico de la mujer en gestación no debería diferir del que tuviera previamente. A partir del segundo trimestre, momento en que, como se ha referido, acontecen los cambios del metabolismo lipoproteico, la elevación del CT y de los TG no debería sobrepasar el percentil 95 poblacional, por lo que podrían considerarse normales valores en torno a 340 mg/dl. Sin embargo, en ocasiones se desarrollan incrementos mayores, y hasta extremos (por encima de 1.000 mg/dl, en el caso de los TG). Además de las complicaciones que la gravidez pudiera condicionar en las dislipemias que la madre padeciera antes de quedar en estado, se reconocen dos entidades de hiperlipemia propias del embarazo.

La primera se denomina *hiperlipoproteinemia suprafisiológica*, y se caracteriza por un exceso de CT o de TG superior al del percentil 95 poblacional, comentado previamente. La posibilidad de su presentación se ve influida por los mismos factores que en ausencia de embarazo: diabetes, obesidad, consumo de alcohol, hipotiroidismo, o fármacos. Normalmente, este estado suele desaparecer lentamente tras el parto, aunque se desconoce el porcentaje de mujeres que desarrollarán una dislipemia en el futuro. La opinión de algún autor es que sería el equivalente lipídico de la diabetes gestacional⁴⁸. Como en esta condición, el aumento de TG en el embarazo se asocia a neonatos de mayor peso⁴⁹. A las cuatro semanas tras el parto, los parámetros lipídicos retornan a su concentración basal.

La segunda es la *hiperlipoproteinemia extrema del embarazo*, definida por un aumento de la concentración de TG superior a 1.000 mg/dl. Es infrecuente, y se acompaña de otras alteraciones subyacentes del metabolismo lipídico, como la disbetalipoproteinemia, la deficiencia parcial de LPL y el fenotipo apoE3/E3. También, como en la entidad anterior, la dislipemia suele cesar a las pocas semanas tras finalizar la gestación, si bien, dadas las alteraciones subyacentes, es probable que persistan niveles de lípidos superiores a la normalidad.

Complicaciones de las dislipemias primarias durante el embarazo

Las pacientes con hipercolesterolemias familiares aumentan de forma importante los valores absolutos de sus niveles de CT y TG durante la gestación, aunque lo hacen en la misma proporción relativa que las mujeres normolipémicas⁵⁰. Asimismo, se exacerban las hipertrigliceridemias primarias, con el riesgo subsidiario de pancreatitis aguda, condición que puede poner en riesgo las vidas de la madre y del feto: se ha descrito un 20% de mortalidad para ambos⁵¹.

Fármacos hipolipemiantes y embarazo

Los datos sobre el riesgo de efectos secundarios de los fármacos hipolipemiantes en las mujeres embarazadas son muy escasos. Los ensayos en animales advierten que se pueden ocasionar abortos, alteraciones teratogénicas o muerte fetal. Por ese motivo, todos los hipolipemiantes están clasificados como «X» en las listas de uso de fármacos en el embarazo —el riesgo de su empleo supera al beneficio que puedan otorgar— y, por tanto, no deben darse durante el mismo, o deben interrumpirse antes de la concepción. La mayor información disponible relativa a los humanos se refiere a las estatinas. Las comunicaciones iniciales sobre las consecuencias adversas para el feto por el uso de estos fármacos apuntaban hacia malformaciones del sistema nervioso central y límbico, fundamentalmente por las que son lipofílicas. Sin embargo, estos hallazgos no han podido ser del todo corroborados. Aun así, otras descripciones incluyen anomalías cardíacas y labio leporino⁵². Aunque por la escasa información disponible no se pueda asegurar que las estatinas son inocuas en el embarazo, una evaluación de series de casos y controles concluye que la exposición a las estatinas antes o durante la gestación no parece conferir un riesgo superior de anomalías en el recién nacido^{52,53}. Con todo, mientras no se disponga de mayor evidencia, es obligatorio interrumpir la toma de estatinas en las mujeres que queden embarazadas mientras las están consumiendo.

Manejo de la dislipemia del embarazo

Se desconoce si los cambios lipoproteicos acontecidos en el embarazo se relacionan con un posterior desarrollo de arteriosclerosis. Las mujeres con un número de gestaciones superior a seis tienen más probabilidad estadística de desarrollar problemas cardiovasculares, pero es muy probable que un sesgo del estado educacional y económico, así como de otros factores de riesgo, influya en este resultado⁵⁴. En cambio, sí está descrito que la hipercolesterolemia materna produce en el feto un aumento de las estrías grasas aórticas, acelera el desarrollo de lesiones arterioscleróticas en la infancia y modula la expresión de genes en la pared arterial, aunque aún no se sabe con certeza si ello se traducirá en una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares en momentos posteriores de la vida⁵⁵.

No hay ninguna indicación para el tratamiento de la hipercolesterolemia en el embarazo. La recomendación del NCEP-ATP III en el caso de que la gestante padeciera alguna forma de hipercolesterolemia familiar es el empleo de una dieta hipolipemiente —que puede reducir hasta un 20% el nivel de CT— o de resinas, bajo una atenta supervisión⁴³. Otro tanto valdría para el periodo de lactancia⁵⁶. Aunque, como se ha comentado anteriormente, las estatinas, principalmente las hidrofílicas, no parecen mostrar efectos indeseables en el embarazo, se precisan más estudios que confirmen su inocuidad, antes de que se pueda aconsejar su empleo durante la gestación⁵⁷. Los fibratos, la niacina y el la ezetimiba se han mostrado teratogénicos en animales y tampoco pueden ser usados en el embarazo. En los casos de hipercolesterolemia familiar no está indicada la determinación o monitorización del CT ni del cLDL durante el embarazo, debido a la exigüidad del tratamiento

a administrar, junto al limitado tiempo que supone la gravedad en la vida de la mujer afectada⁵⁶. El tratamiento de la hipertrigliceridemia extrema durante la gestación debe comenzar por una dieta muy pobre en grasas. Los suplementos de ω -3 parecen tener sólo una modesta eficacia⁵⁸. La nutrición parenteral total, la aféresis de lipoproteínas, la plasmaféresis y el recambio plasmático son otras opciones terapéuticas⁵². Hay algunos casos descritos de tratamiento con heparina a dosis anticoagulante que ha sido efectivo⁵⁹. Por último, se ha descrito recientemente el empleo profiláctico del recambio plasmático en embarazadas con hipertrigliceridemia familiar para prevenir con éxito los episodios de pancreatitis aguda⁶⁰.

A diferencia del grupo de ancianos, las evidencias disponibles en las embarazadas son más escasas, y probablemente continuarán siéndolo, debido al carácter temporal de esta situación. Sería deseable la recolección de información de grupos multicéntricos que contribuyeran a mejorar el conocimiento sobre el manejo de las dislipemias en este grupo tan especial.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Villar F, Banegas JR, de Mata J, Rodríguez Artalejo F. *Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: Hechos y cifras*. Informe SEA: SEA; 2007.
2. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e245/&file=inebase>.
3. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med*. 1987;82:54–60.
4. Ferrara A, Barrett-Connor E, Shan J. Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984–1994. *Circulation*. 1997;96:37–43.
5. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med*. 1993;153:1065–73.
6. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ, Curb JD, Guthrie Jr GP, Isaacsohn JL, et al. Serum lipids and incidence of coronary heart disease. Findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Circulation*. 1996;94:2381–8.
7. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med*. 1997;126:753–60.
8. Aronow WS, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol*. 2002;89:67–9.
9. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Incidence of new atherothrombotic brain infarction in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *J Gerontol Med Sci*. 2002;57A:M333–5.
10. Aronow WS, Ahn C. Frequency of congestive heart failure in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol*. 2002;90:147–9.

11. Aronow WS, Ahn C. Reduction of coronary events with aspirin in older patients with prior myocardial infarction treated with and without statins. *Heart Dis.* 2002;4:159–61.
12. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol.* 2002;90:789–91.
13. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:642–8.
14. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM, et al. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2006;113:1086–92.
15. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Channamsetty V, Sekhri V. Incidence of new stroke or new myocardial infarction or death in patients with severe carotid arterial disease treated with and without statins. *Am J Cardiol.* 2006;98:1170–1.
16. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg JM, Humphries K, et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ.* 2005;172:1187–94.
17. Mehta JL, Bursac Z, Hauer-Jensen M, Fort C, Fink LM. Comparison of mortality rates in statin users versus nonstatin users in a United States veteran population. *Am J Cardiol.* 2006;98:923–8.
18. Rahilly-Tierney CR, Lawler EV, Scranton RE, Gaziano JM. Cardiovascular benefit of magnitude of low-density lipoprotein cholesterol reduction. A comparison of subgroups by age. *Circulation.* 2009;120:1491–7.
19. 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;360:1623–30.
20. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA.* 1998;279:1615–22.
21. 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;162:1395–400.
22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685–96.
23. Neil HA, DeMicco DA, Luo D, Betteridge DJ, Colhoun HM, Durrington PN, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65–75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care.* 2006;29:2378–84.
24. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383–9.
25. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation.* 1997;96:4211–8.
26. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335:1001–9.
27. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med.* 1998;129:681–9.
28. The Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998;339:1349–57.
29. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:931–40.
30. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation.* 2000;102:1893–900.
31. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7–22.
32. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004;363:757–67.
33. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:37–45.
34. Diamond GA, Kaul S. Prevention and treatment. A tale of two strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:46–8.
35. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Luo D, Jamieson MJ. Effects of high-dose atorvastatin in patients ≥ 65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am J Cardiol.* 2007;99:632–5.
36. Wenger NK, Lewis SJ, Welty FK, Herrington DM, Bittner V; TNT Steering Committee and Investigators. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the Treating to New Targets (TNT) study. *Heart.* 2008;94:434–9.
37. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–504.
38. Ray KK, Bach RG, Cannon CP, Cairns R, Kirtane AJ, Wiviott SD, et al. Benefits of achieving the NCEP optional LDL-C goal among elderly patients with ACS. *Eur Heart J.* 2006;27:2310–6.
39. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation.* 2007;115:700–7.
40. Koren MJ, Feldman T, Mendes RA. Impact of High-Dose Atorvastatin in Coronary Heart Disease Patients Age 65 to 78 Years. *Clin Cardiol.* 2009;32:256–63.
41. Blasco Patiño F, Pérez Maestu R, Martínez López de Letona J, Jiménez AI, García Navarro MJ. Estudio del consumo de fármacos inadecuados o no indicados en el anciano que ingresa en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna.* 2008;25:262–8.
42. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on car-

- diovascular disease prevention in clinical practice Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2004;173:381–91.
43. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–497.
 44. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA*. 2004;291:1864–70.
 45. Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2483–91.
 46. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res*. 1996;37:299–308.
 47. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 Suppl1:S47–51.
 48. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: Review of the literature. *Reprod Sci*. 2009;16:431–7.
 49. Kushtagi P, Arvapally S. Maternal mid-pregnancy serum triglyceride levels and neonatal birth weight. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106:258–9.
 50. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006;189:451–7.
 51. Montgomery WH, Miller FC. Pancreatitis and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1970;35:658–64.
 52. Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, Werler MM, Louik C, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention Study. Maternal exposure to statins and risk for birth defects: a case-series approach. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2701–5.
 53. Hosokawa A, Bar-Oz B, Ito S. Use of lipid-lowering agents (statins) during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2003;49:747–9.
 54. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PH, Wannamethee SG, Walker M, et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation*. 2003;107:1260–4.
 55. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J*. 2002;16:1348–60.
 56. Thorogood M, Seed M, De Mott K, on behalf of the Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BJOG*. 2009;116:478–9.
 57. Avis HJ, Hutten BA, Twickler MThB, Kastelein JJP, van der Post JAM, Stalenhoofd JF, et al. Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr Opin Lipidol*. 2009;20:484–90.
 58. Glueck CJ, Streicher P, Wang P, Sprecher D, Falko JM. Treatment of severe familial hypertriglyceridemia during pregnancy with very-low-fat diet and n-3 fatty acids. *Nutrition*. 1996;12:202–5.
 59. Sleth JC, Lafforgue E, Servais R, Saizy C, Pluskwa F, Huet D, et al. A case of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: value of heparin. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23:835–7.
 60. Sivakumaran P, Tabak SW, Gregory K, Pepkowitz SH, Klapper E. Management of familial hypertriglyceridemia during pregnancy with plasma exchange. *J Clin Apheresis*. 2009;24:42–6.