



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA: PROGRAMA DE FMC EN LIPIDOLOGÍA CLÍNICA DE LA SEA

Estrategias terapéuticas. Riesgo cardiovascular y dislipidemias en ancianos y mujeres

Clotilde Morales* y Meritxell Royuela

Servicio de Medicina Interna, Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Unidad Funcional Fractura de Fémur, Althaia, Xarxa Assistencial i Universitària de Manresa, Barcelona, España

Recibido el 5 de mayo de 2013; aceptado el 17 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 17 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Riesgo
cardiovascular;
Dislipidemias;
Ancianos;
Mujeres;
Juicio clínico

KEYWORDS

Cardiovascular risk;
Dyslipidemia;
Elderly;
Women;
Clinical judgment

Resumen El manejo del riesgo cardiovascular y de la dislipemia están justificados en las guías. En el anciano en prevención primaria existe controversia en las recomendaciones, aun existiendo evidencia en reducción de la morbilidad cardiovascular. En el caso de la prevención secundaria entre 65 y 85 años hay evidencia suficiente como para recomendar las estatinas. La decisión de iniciar un tratamiento o su continuidad, ha de complementarse con la valoración integral y del riesgo beneficio. En pacientes de edad avanzada nos hemos de ayudar en la toma de decisiones con el juicio clínico y no sólo con criterios de edad.

En las mujeres el riesgo está infravalorado y están infratratadas. Las recomendaciones son las mismas que en varones. Durante el embarazo existen recomendaciones particulares.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

Therapeutic Strategies. Cardiovascular risk and dyslipidemia in elderly and women

Abstract The management of cardiovascular risk and dyslipidemia are justified in guidelines. In the elderly, when they are in primary prevention, recommendations are controversial, even if there is evidence in reducing morbidity. In secondary prevention, between 65 and 85 years, there is enough evidence to recommend statins. The decision to start or to continue further treatment must be complemented by comprehensive assessment of the risk-benefit factor. In elderly patients we have to support in decision-making, we take clinical judgment and not just the age criteria.

In women the risk is underestimated and may be untreated. The recommendations are the same as in men. During pregnancy there are particular recommendations.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmorales@althaia.cat (C. Morales).

Existe cierta preocupación en la práctica clínica en aplicar con seguridad la evidencia existente en riesgo

cardiovascular, en el tratamiento de la dislipidemia en grupos poblacionales como los ancianos y las mujeres y en valorar adecuadamente el riesgo beneficio. Son grupos que no están suficientemente representados en los ensayos clínicos con estatinas. En este artículo revisamos las evidencias existentes y vamos a exponer los elementos que nos pueden ayudar en aquellos casos en que la evidencia no es suficiente.

Ancianos

El envejecimiento y la enfermedad cardiovascular

El proceso de envejecimiento es progresivo y está relacionado con la interacción de diversos factores: la genética, los hábitos de vida y la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Para hacer una correcta valoración, además de la edad cronológica se debe considerar la edad vascular¹. Existe cierta unanimidad en que los 65 años es el inicio de la edad avanzada, y se proponen los 75 años para denominar a un paciente anciano, pudiendo así comparar los resultados de los diferentes estudios. En los últimos años hemos presenciado un aumento en la esperanza de vida y en el número de personas de edad avanzada. Según datos de 2012 del Instituto Nacional de Estadística, en España la población mayor de 65 años es del 17,58%, con una previsión para 2050 de un 35,7%. Así, una de cada 3 personas formará parte de dicho colectivo, coincidiendo con datos europeos². La prevalencia de enfermedad coronaria (EC) y de otras enfermedades cardiovasculares (ECV), como la cerebrovascular (ACV), aumenta con la edad y refleja el efecto acumulativo de los diferentes FRCV a lo largo de la vida. Son la principal causa de muerte. La edad es un importante factor pronóstico en el síndrome coronario agudo y sus complicaciones¹.

En un estudio realizado en un grupo de pacientes pluri-patológicos y de edad avanzada se incluyó a 1.632 pacientes de 77,9 ($\pm 9,8$) años de edad media. En él se confirmaron las ECV como principal causa de morbilidad hospitalaria, a lo que se asocia la elevada prevalencia de FRCV con datos de tratamiento subóptimo². Estos ancianos suelen estar excluidos de los ensayos clínicos, y es por ello que existe cierta incertidumbre respecto a la relación riesgo-beneficio. De los FRCV, el que comporta mayor controversia en su abordaje es la dislipidemia. Un objetivo a conseguir en este grupo de edad es evitar la dependencia: si conseguimos reducir episodios cardiovasculares, y con ello ingresos hospitalarios, estaremos contribuyendo a mejorar la calidad de vida de nuestros ancianos. Hay coincidencia de criterio en la importancia de realizar una valoración geriátrica integral (VGI) que ayude a la toma de decisiones¹⁻³ (tabla 1).

Tabla 1 Valoración geriátrica integral

Estado funcional
Estado cognitivo
Comorbilidad
Polimedicación
Calidad de vida
Esperanza de vida estimada
Deseos del propio paciente
Valoración social

Diagnóstico de la dislipidemia

Existe cierta controversia respecto la importancia de los lípidos y las subfracciones en la prevención de la EC en los ancianos. En estudios prospectivos epidemiológicos se ha podido observar que el riesgo cardiovascular asociado con la hipercolesterolemia declina con la edad. Bajas concentraciones de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) o un perfil desfavorable del cociente colesterol total (CT)/cHDL aumentado predice mortalidad coronaria y riesgo de presentar nuevos episodios en personas >70 años. La intervención sobre los lípidos puede tener mayor efecto sobre la reducción total de las ECV^{1,3}.

No está bien establecida la determinación del perfil lipídico en pacientes de edad avanzada que no han presentado clínica de ECV. Sería razonable, una vez decidida la necesidad de abordar la dislipidemia, realizar analítica completa (hemograma, perfil lipídico [CT, cLDL, cHDL y TG], función renal, glucemia, TSH, biología hepática, microalbuminuria/creatinina¹) y así descartar procesos que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos (EA). Un colesterol bajo representa un factor de riesgo de mortalidad en pacientes ancianos que puede estar relacionado con la comorbilidad y la fragilidad³.

Determinación del riesgo cardiovascular y objetivos terapéuticos

Valorar el riesgo cardiovascular en el anciano tiene limitaciones. Las tablas de riesgo SCORE solo alcanza hasta los 65 años, y las de REGICOR, hasta los 74^{1,4}. En el anciano asintomático se deberá individualizar, ya que las guías no dan recomendaciones claras. Se debería buscar enfermedad subclínica, índice tobillo-brazo, arteriosclerosis carotídea y además la VGI (tabla 1)^{1,3}. En el caso de presentar ECV, ya se consideraría de alto riesgo cardiovascular y sería necesario tratar con estatinas, teniendo en cuenta la VGI y el riesgo-beneficio (tabla 1)^{1,3}.

Una vez decidido el anciano que debemos tratar, los objetivos son los mismos que en la población adulta¹. En ancianos asintomáticos y de riesgo alto el objetivo de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es < 100 mg/dl. En los que presentan un riesgo muy alto se recomienda, si es posible, alcanzar un cLDL < 70 mg/dl o una reducción del 50%¹.

Plan terapéutico y toma de decisiones

Existe consenso en que se ha de individualizar (realizando la VGI y el riesgo-beneficio). La edad no ha de suponer por sí sola un factor para decidir a qué anciano se le debe ofrecer tratamiento^{1-3,5,6}. Los ancianos también se benefician de consejos en hábitos de vida saludable. Se deberá considerar que las dietas restrictivas pueden aumentar el riesgo de desnutrición¹.

Estatinas

Para reducir el cLDL, las estatinas son el tratamiento de elección^{1,6}. La reducción del riesgo cardiovascular es

proporcional a la magnitud de la reducción del cLDL, incluso en pacientes de más de 80 años: los que redujeron el cLDL por debajo de 70 mg/dl redujeron su riesgo cardiovascular en un 70%⁷. El beneficio se obtiene en el primer año del tratamiento, y se sigue obteniendo incluso hasta los 5 años^{3,7}.

Prevención primaria

En estudios de prevención primaria sobre pacientes asintomáticos la evidencia es escasa. En una revisión sistemática de los estudios que incluyen el PROSPER (el único diseñado en ancianos entre 70 y 82 años en prevención primaria y secundaria) y en los estudios de subgrupos y metaanálisis se observa una reducción en la morbilidad cardiovascular, se reduce el riesgo relativo de episodios coronarios mayores (independientemente de la estatina que se utilice) y del cLDL basal^{3,5,7-9} con un perfil aceptable de seguridad⁹. En una revisión adicional que incluyó el estudio JUPITER en pacientes de alto riesgo vascular incluyó 5.695 pacientes de ≥ 70 años con rosuvastatina 20 mg. Se produjo una reducción del 39% de episodios cardiovasculares y no hubo aumento significativo en EA. Es una estatina a tener en cuenta en pacientes polimedicados por su perfil de interacciones^{3,10}.

Los datos de que disponemos nos orientan a que las estatinas pueden beneficiar también a los ancianos en prevención primaria. La cardiopatía isquémica es una de las causas más importantes de incapacidad en el anciano: previniendo su aparición contribuimos a la prevención de la dependencia¹¹.

Prevención secundaria

Hay pocos estudios solo en ancianos. El estudio SAGE, el único diseñado en 893 pacientes de entre 65 y 85 años con EC estable, tuvo como objetivo principal valorar atorvastatina 80 mg frente a pravastatina 40 mg y su efecto sobre la frecuencia y duración de la isquemia miocárdica. No se demostraron diferencias significativas a los 12 meses y se observó un aumento significativo de las transaminasas en el grupo tratado con atorvastatina (4,3%) frente a pravastatina (0,2%). Los resultados de mortalidad fueron favorables al grupo tratado con atorvastatina¹². En la revisión donde se comenta el metaanálisis de 9 estudios⁵, con 19.569 pacientes de entre 65 y 82 años con EC, se concluye que el tratamiento con estatinas durante 5 años disminuye el riesgo relativo en la mortalidad por todas las causas en un 22%, por mortalidad coronaria en un 30% y reduce las tasas de infarto agudo de miocardio no fatal (26%) y ACV (26%)⁵. Estudios con altas dosis de estatinas ponen de manifiesto que los ancianos que llegan a objetivos pueden conseguir más beneficio que los más jóvenes, a expensas de leves incrementos de EA⁷. En prevención secundaria, el plan terapéutico es el mismo que en los adultos jóvenes. El tratamiento de elección son las estatinas, y lo único a recordar es la realización de una VGI (tabla 1) y considerar el riesgo-beneficio.

Metaanálisis de prevención primaria y secundaria

Un metaanálisis que evalúa 18 estudios aleatorizados a doble ciego (incluyendo 51.351 adultos > 60 años y algunos

datos hasta 90 años) pone de manifiesto en el grupo de estatinas una reducción del 15% en la mortalidad por todas las causas, un 23% de muerte coronaria, un 26% de infarto de miocardio fatal y no fatal y un 24% de ictus fatal y no fatal. No se observaron diferencias significativas en EA. Aun así, no queda bien sentada la reducción de la mortalidad por todas las causas, pero sí la disminución en la morbilidad, con el beneficio que esto supone en prevención de la dependencia. Hay resultados que causan escepticismo a la hora de recomendar estatinas, como es el aumento en los ratios de muerte relacionados con bajas concentraciones de colesterol, en parte debido a la comorbilidad¹¹. El metaanálisis de *Cholesterol Treatment Trialist* de 26 estudios aleatorizados (170.000 pacientes) no muestra diferencias significativas en los resultados entre jóvenes y mayores. La reducción de 1 mmol/l (39 mg/dl) de cLDL reduce el riesgo de padecer episodios vasculares mayores en un 22% y produce una reducción de mortalidad por todas las causas en un 10%, reducciones significativas en la muerte por cardiopatía isquémica en un 20% y por otras causas cardíacas en un 11%, pero no por ictus u otras causas vasculares. No se observaron efectos significativos sobre muertes por cáncer u otras causas de muerte no vascular, ni en la incidencia de cáncer, incluso en concentraciones de colesterol muy bajas⁹.

Efectos adversos: diferencias con los más jóvenes

Existen cambios fisiológicos en la farmacocinética y la farmacodinamia debidos al envejecimiento, a la comorbilidad, a la polifarmacia, al cambio de composición corporal y a la probabilidad de interacciones, que pueden aumentar el riesgo de presentar EA^{3,5}. En el riesgo de miopatía se ha de tener en cuenta la presencia de hipotiroidismo, diabetes, bajo peso, alteraciones hepáticas y renales, y periodo postoperatorio. La toxicidad hepática de las estatinas es dependiente de la dosis. Con dosis altas de atorvastatina se observó un aumento de los EA respecto a dosis bajas, con abandono del tratamiento (4,4 y 2,2%) y aumento de transaminasas (1,3 y 0,1%), respectivamente⁵. Dar estatinas beneficia en la disminución de la hospitalización por la reducción en la aparición de nuevos episodios cardiovasculares^{5,11}. Son seguras a largo plazo y bien toleradas, incluso en los ancianos^{3,5,8,9}.

Al iniciar un tratamiento con estatinas, se recomienda comenzar a dosis más bajas y aumentar progresivamente hasta alcanzar la dosis óptima, con una monitorización muy estrecha⁵.

Otros hipolipemiantes³

En pacientes ancianos el uso de fibratos no está establecido, y se ha de tener en cuenta el considerable riesgo de interacciones, especialmente el gemfibrocilo. No se ha descrito claramente el uso de ezetimiba en ancianos. Además, a pesar de que las resinas han demostrado efectos beneficiosos en la reducción de episodios cardiovasculares, son una medicación de baja tolerabilidad y con potenciales interacciones con la absorción de otras medicaciones, por lo que tiene un escaso papel en el tratamiento del anciano.

Recomendaciones para la toma de decisiones

En pacientes ancianos asintomáticos. No existe evidencia clara de que deban darse estatinas. El *National Cholesterol Education Program* hace una indicación de que el beneficio de reducir intensivamente el cLDL no se ha de negar a ninguna persona únicamente por la edad. Propone que, en ancianos asintomáticos en que se demuestra la existencia de lesiones coronarias o arteriales sistémicas, se les ofrezca tratamiento hipolipemiante^{6,11}.

1. La guía europea propone valorar riesgo-beneficio y que se ofrezca el mismo tratamiento que en jóvenes para reducir la morbilidad cardiovascular¹.
2. *En prevención secundaria.* La evidencia es más clara y se recomienda dar estatinas buscando los mismos objetivos que en pacientes más jóvenes^{1,3,6,9,13}.
3. *En todos los casos.* Se recomienda realizar una VGI (tabla 1), individualizar y valorar riesgo beneficio, tener en cuenta las interacciones medicamentosas y la mayor susceptibilidad a potenciales efectos secundarios, como las alteraciones musculares¹⁻³.

Cuando se decida iniciar una estatina, se recomienda hacerlo a dosis más bajas.

Mujeres

Las ECV también son la primera causa de muerte en las mujeres. Aun así, las estrategias preventivas, incluyendo la evaluación y el tratamiento de los lípidos, parecen estar infravaloradas. En un primer episodio, la mortalidad fue más alta en las mujeres que en los varones. Esto se relaciona con las diferencias siguientes: mayor edad de inicio de la sintomatología (mayor comorbilidad cuando presentan los episodios), síntomas de presentación, electrocardiograma y detecciones en angiografía. Los marcadores clínicos de EC se producen habitualmente de 10 a 20 años más tarde en mujeres que en varones. No presentan dolor torácico «típico», lo que condiciona un retraso en la consulta a urgencias y menor intervencionismo (trombólisis, revascularización y angiografía). Las pruebas diagnósticas suelen ser de difícil interpretación. Las mujeres jóvenes tienden a niveles inferiores de lípidos, aumentando con la edad, y a diferencia del varón el colesterol mantiene el valor predictivo de EC³. Un cociente CT/cHDL aumentado es el principal predictor de EC en la mujer anciana³. La prevalencia de diabetes tipo 2 aumenta con la edad y especialmente en mujeres, incrementando el riesgo de infarto o ictus¹³.

Determinación del riesgo cardiovascular y plan terapéutico

El diagnóstico de la dislipidemia y los objetivos terapéuticos son los mismos que en el varón¹. Es importante incidir en la historia de los embarazos y las complicaciones (diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, parto prematuro, retraso de crecimiento intraútero). La preeclampsia es un indicador precoz de ECV por disfunción endotelial y enfermedad metabólica y aumenta el riesgo de padecer cardiopatía isquémica, ictus o trombosis venosa profunda

de 5 a 15 años después del embarazo¹⁴. El aumento de triglicéridos (TG) en el embarazo se asocia con neonatos de mayor peso⁷. Se aconseja, en un primer episodio, descartar enfermedades autoinmunes como etiología del episodio cardiovascular¹⁵. El riesgo cardiovascular se valorará aplicando las tablas de riesgo recomendadas por las guías de práctica clínica diseñadas para mujeres^{1,4}.

El tratamiento recomendado para tratar el cLDL son las estatinas, con las mismas indicaciones que en el varón. El papel de otros hipolipemiantes como el ezetimibe o fibratos en mujeres no está claramente establecido y no se dispone de evidencia concluyente. No se administrarán durante el embarazo ni durante la lactancia, y se suspenderán antes del embarazo^{1,6,13}.

No se deberá recomendar la terapia hormonal sustitutiva¹ para reducir el riesgo cardiovascular. Los anticonceptivos de tercera generación pueden utilizarse en mujeres con perfil lipídico razonable y bajo riesgo. En las de alto riesgo se recomendarán métodos alternativos.

Estudios de prevención primaria y secundaria

Los resultados de los estudios en prevención primaria y secundaria son iguales que en el varón, aunque en prevención primaria son más débiles en las mujeres^{1,9,14}.

Embarazo

Fisiológicamente se originan alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas, que puede exacerbar una dislipidemia familiar ya presente. En una gestante sin complicaciones los niveles plasmáticos de CT aumentan un 50% y los de TG se multiplican entre 2 y 4 veces. Las partículas HDL y LDL, especialmente IDL y VLDL, se incrementan, adquiriendo estas 3 últimas un tamaño más grande y un mayor contenido en apolipoproteína B y TG. Las apolipoproteínas A1, A2 y B también experimentan elevaciones. Todo ello contribuye a almacenar TG como reserva para su consumo posterior y necesario para el alimento del feto y, posteriormente, durante la lactancia⁷.

Dislipidemia patológica en la gestación

Durante el segundo trimestre, la elevación del CT y de los TG no debería sobrepasar el percentil 95 poblacional, con valores normales en torno a 340 mg/dL.

Hiperlipoproteinemia suprafisiológica. Exceso de CT o TG superior al percentil 95. Influida por diabetes, obesidad, consumo de OH, hipotiroidismo o fármacos. Suele desaparecer lentamente después del parto, a las 4 semanas. Se cataloga como el trastorno lipídico equivalente a la diabetes gestacional⁷.

Hiperlipoproteinemia extrema del embarazo. Concentración de TG > 1.000 mg/dL. Se asocia con dislipoproteinemia, deficiencia parcial de lipoproteína lipasa, fenotipo apoE3/E3. También suele desaparecer después de finalizar la gestación, aunque pueden persistir niveles de lípidos superiores a la normalidad. El tratamiento de la hipercolesterolemia se basa en la dieta hipolipemiante (que reduciría hasta un 20% el nivel de CT) o de resinas

bajo monitorización estrecha⁷. El tratamiento de la hipertrigliceridemia debe basarse en dieta muy pobre en grasas. Los suplementos con omega 3 parecen tener una eficacia modesta. Se ha descrito recientemente el recambio plasmático en embarazadas con hipertrigliceridemia familiar¹⁵ para prevenir con éxito los episodios de pancreatitis, condición que puede poner en riesgo la vida del feto y de la madre.

Bibliografía

1. Reiner Z, Catapano A, de Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
2. Ruiz Cantero A. Control del riesgo cardiovascular en el anciano. *Rev Clin Esp*. 2011;211 Supl 1:2–7.
3. Berthold H, Gouni-Berthold I. Lipid-lowering drug therapy in elderly patients. *Curr Pharm Des*. 2011;17:877–93.
4. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385–94.
5. Szadkowska I, Stanczyk A, Aronow W, Kowalski J, Pawlicki L, Ahmed A, et al. Statin therapy in elderly: A review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50:114–8.
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, 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;285:2486–97.
7. Brea A. Tratamiento de la dislipemia en grupos especiales: ancianos y embarazadas. *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23:31–9.
8. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular factors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
9. Cholesterol Treatment Trialist' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
10. Long S, Blaha M, Blumenthal R, Michos E. Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly. Review. *Clin Interv Aging*. 2011;6:27–35.
11. Roberts C, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: A meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:879–88.
12. Deedwania P, Stone P, Baírey C, 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.
13. The latest American Heart Association guidelines shift the focus from 'evidence based' to 'effectiveness based'. Update on cardiovascular disease prevention in women. *AJN*. 2013; 113:26-33.
14. Kostis W, Cheng J, Dobrzynski J, Cabrera J, Kostis J. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Col Cardiol*. 2012;59:572–82.
15. Sivakumaran P, Tabak SW, Gregory K, Pepkowitz SH, Klapper E. Management of familial hypertriglyceridemia during pregnancy with plasma exchange. *J Clin Apheresis*. 2009;24, 42-65.