



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ABORDAJE DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL ANCIANO

Tratamiento del anciano con dislipemia

David Fierro González

*Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Condesa/Bañeza, León, España
Miembro del Grupo Nacional de Lípidos, SEMERGEN*

PALABRAS CLAVE

Ancianos;
Calidad de vida;
Dislipemia
aterogénica;
Estatinas

Resumen

La población anciana va en aumento respecto del total y esa tendencia se avivará en los próximos años. Hasta ahora, las pocas evidencias que hay tanto en prevención primaria como secundaria apuntan a que sus valores de colesterol están elevados, a que hay un porcentaje de personas ancianas en tratamiento muy bajo y que su grado de control es francamente mejorable. Las guías actuales orientan a fijar unos objetivos de tratamiento para este segmento de población iguales que para los más jóvenes. Con todo, hay que tener en cuenta ciertas singularidades de esta población, como los cambios biológicos y metabólicos o la mayor incidencia de dislipemia aterogénica, que les van a afectar. Además, en esta población cobran una especial relevancia la calidad y el mantenimiento de la independencia de vida frente a la mera supervivencia, según manifiestan distintas encuestas al respecto. Por todo ello, y por ser la más estudiada actualmente, la pravastatina parece la estatina de elección, sin olvidar el fenofibrato, para el control de los triglicéridos y el riesgo residual.

© 2014 SEMERGEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Elderly;
Quality of life;
Atherogenic
dyslipidemia;
Statins

Treatment of older patients with dyslipidemia

Abstract

Elderly persons represent a growing percentage of the total population, and this tendency will become stronger in the coming years. To date, the little evidence available on primary and secondary prevention indicates that this population has high cholesterol levels, that few are under treatment, and that the degree of control requires improvement. Current guidelines recommend that treatment targets in older persons should be the same as those in younger patients. Nevertheless, it is important to remember certain characteristics in older persons, such as biological and metabolic changes or the higher incidence of atherogenic dyslipidemia, which will affect them. Moreover, quality of life and maintaining independence rather than mere survival are especially important in older

individuals, as demonstrated by various surveys. Consequently, pravastatin –the most widely studied statin– seems to be the statin of choice for the control of triglycerides and residual risk, although fenofibrate is also useful.

© 2014 SEMERGEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El porcentaje de personas mayores en nuestra sociedad va en aumento. Basten como ejemplo las cifras de Estados Unidos: en 2000, el 12% de su población tenía una edad superior a 65 años, y la previsión para el año 2030 es que aumente hasta el 20%; los individuos de más de 85 años constituían el 27% de este segmento de la población de mayor edad¹. Más del 80% de los sujetos que fallecen por enfermedades cardiovasculares (ECV) son mayores de 65 años. El consumo de tabaco, la hipertensión, la hiperlipemia y la diabetes mellitus son los factores de riesgo más importantes a cualquier edad, pero el riesgo absoluto aumenta exponencialmente con la edad avanzada.

La reducción del riesgo en los mayores de 65 años es esencial, porque entre dos tercios y tres cuartos presentan ECV clínica o enfermedad aterosclerótica subclínica. Alrededor del 25% de los varones y el 42% de las mujeres mayores de 65 años tienen cifras de colesterol total > 240 mg/dl. Según los datos publicados, las personas de edad avanzada constituyen un grupo de alto riesgo que podría beneficiarse de manera importante del tratamiento hipolipemiente para reducir la morbimortalidad CV. Se dispone de escasa evidencia en relación con las personas mayores de 80-85 años; para ellos, el juicio médico debe guiar las decisiones terapéuticas.

Prevención primaria

Las medidas de prevención primaria para los mayores no son diferentes de las recomendadas para la población más joven². La estrategia óptima es la prevención mantenida toda la vida con el objetivo de reducir la prevalencia total de las ECV en la población. Las medidas clásicas de prevención que afectan al estilo de vida incluyen evitar el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios saludables, el ejercicio regular y evitar el exceso de peso. Si bien es cierto que no hay evidencia que confirme que el tratamiento hipolipemiente en personas mayores prolongue la vida de los pacientes sin ECV previa, dicho tratamiento reduce la morbilidad CV de los pacientes ancianos en prevención primaria.

El estudio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) fue el primero en evaluar prospectivamente al paciente mayor. Se asignó aleatoriamente a pacientes de 70-82 años con factores de riesgo de enfermedad vascular a tratamiento con pravastatina (40 mg/día) o placebo. Después de 3 años de seguimiento, la pravastatina redujo las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en un 34%, los triglicéridos

(TG) en un 13% y el riesgo de muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular en un 15%. El tratamiento no redujo la mortalidad total ni mejoró los trastornos cognitivos³.

Por otra parte, el metaanálisis CTT (Cholesterol Treatment Trialists') no mostró diferencias significativas en la reducción relativa del riesgo entre pacientes jóvenes y mayores, al igual que un reciente metaanálisis sobre estudios de prevención primaria⁴.

Prevención secundaria

Varios ensayos clínicos prospectivos han mostrado buenos resultados con el tratamiento hipolipemiente en personas mayores, a pesar de que incluían a un número bajo de participantes de edad avanzada.

El estudio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) mostró que la simvastatina redujo a los 5 años la mortalidad total en un 35% y la mortalidad CV en un 42% en ambos sexos y en sujetos de 60 o más años⁵.

El estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) evaluó el efecto de la pravastatina en los episodios coronarios tras el IM y se observó una reducción del 32% en los episodios coronarios, el 45% en la mortalidad coronaria y el 40% en el ictus; el número necesario de pacientes que hay que tratar durante 5 años para los pacientes de edad avanzada fue 11 para prevenir un episodio coronario grave y 22 para prevenir una muerte coronaria⁶.

Los resultados de un registro sobre IM realizado en Suecia indican que el tratamiento con estatinas se asocia a una mortalidad coronaria menor en los pacientes mayores tras el IM, sin ningún incremento del riesgo de cáncer⁷.

Objetivos de la asistencia en los ancianos

En muchos de los ensayos controlados y aleatorizados revisados en este artículo, los parámetros de valoración principales incluyen la duración de la vida como el objetivo prioritario, y a veces se limitan a ello. Pero los ancianos indican con más frecuencia que el mantenimiento de la independencia en la vida diaria es su objetivo principal en el tratamiento de la enfermedad crónica⁸ en lugar de la prevención de la mortalidad. En cuanto a otros de sus objetivos importantes, suele aparecer la capacidad de deambulación, la reducción de las hospitalizaciones y la reducción de los síntomas de enfermedad (de hecho, todos estos pueden considerarse también una prolongación de la vida sin síntomas)⁹. Las preocupaciones frecuentes de los ancianos son las relativas a la independencia y a la carga psico-

social y económica que supone la enfermedad para ellos y sus familias. El profesional debe comprender estas motivaciones al comentar con los ancianos y sus familiares el manejo de la enfermedad, abordando de forma específica todas las repercusiones que pueden tener las posibles intervenciones en los parámetros de calidad de vida que son importantes para el paciente¹⁰.

Recomendaciones de tratamiento según las guías

La guía semFYC¹¹ está basada en las recomendaciones de las Guías Europeas ESC/EAS 2011¹² y de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012¹³. Dichas recomendaciones se resumen en la tabla 1.

Con ello, las guías realizadas en España^{11,14} concluyen que la dislipemia en el anciano presenta actualmente similares consideraciones a las del adulto si existe o se prevé una aceptable calidad de vida. Además, en personas de edad avanzada la reducción del cLDL por debajo de 70 mg/dl se acompaña de beneficios adicionales, tal y como se ha demostrado en un subanálisis del estudio en prevención secundaria PROVE-IT¹⁵.

La propia guía semFYC se posiciona con el propósito de servir de instrumento para la toma de decisiones prácticas porque, a pesar de las evidencias sobre la necesidad de alcanzar objetivos en relación con las cifras de cLDL para reducir el riesgo CV (RCV) en la población española, solo un 21,1% de los pacientes tratados con estatinas logra llegar a los deseables. Otros estudios hacen hincapié en que, a pesar de las evidencias, solo el 38% de los ancianos en prevención secundaria reciben estatinas.

Tratamiento

Envejecimiento y farmacología

Las modificaciones de la farmacocinética y la farmacodinámica son características en los pacientes de edad avanzada. Por una parte, la reducción del volumen de distribución y, por otra, la reducción del aclaramiento de creatinina, dan lugar a cambios importantes, tanto en los perfiles de efectos como en las concentraciones de los fármacos. Gran parte del aumento del riesgo de efectos adversos en los adultos de edad avanzada puede atribuirse a la sobredosis de medicación.

Es frecuente que el deterioro de la función renal pase inadvertido en los análisis de laboratorio estándar, debido a que la reducción de la masa muscular que acompaña al envejecimiento normal da lugar a valores de creatinina sérica inferiores a los de los pacientes más jóvenes con el mismo nivel de función renal. Por eso debemos estimar en todos los pacientes de edad avanzada el filtrado glomerular periódicamente y reajustar las dosis de fármacos.

También es necesario examinar con cuidado la polimedicación y sus interacciones en el paciente anciano. Dado que los pacientes pueden ser visitados por diversos profesionales de la salud, es labor del equipo de atención primaria, de forma preferente, mantener actualizada una relación exacta de la medicación, que deberá verificarse en cada encuentro. Se debe preguntar a los pacientes por el

Tabla 1 Recomendaciones de tratamiento de las Guías Europeas ESC/EAS 2011 y de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012

Recomendación	Clase	Nivel
El tratamiento con estatinas está recomendado para pacientes mayores con ECV establecida, de la misma forma que para pacientes más jóvenes	I	B
Dado que los pacientes mayores frecuentemente presentan comorbilidades y alteraciones farmacocinéticas, se recomienda instaurar el tratamiento hipolipemiante a dosis bajas y aumentar la dosis con precaución para alcanzar los objetivos lipídicos, que son similares a los de personas más jóvenes	I	C
Puede considerarse el tratamiento con estatinas en personas mayores sin ECV, especialmente en presencia de al menos un factor de RCV además de la edad	IIb	B

ECV: enfermedad cardiovascular; RCV: riesgo cardiovascular. Modificado de Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias².

posible uso de medicaciones de venta sin receta o suplementos, que en muchos casos tienen interacciones significativas con fármacos de prescripción y con problemas médicos frecuentes en los ancianos. La comorbilidad puede elevar también el riesgo de efectos adversos de los medicamentos.

Adherencia al tratamiento

En individuos de edad avanzada, el tratamiento con estatinas suele ser menos frecuente y la adherencia al tratamiento, menor. Varios factores como costes, efectos adversos y episodios CV que ocurren a pesar del tratamiento hipolipemiante, además de las dudas acerca de los beneficios del tratamiento, podrían explicar la falta de adherencia. Una mejor comprensión del paciente sobre los RCV, el régimen medicamentoso y los beneficios potenciales del cumplimiento del tratamiento con estatinas podría mejorar la adherencia al tratamiento.

Efectos secundarios e interacciones

Resumiendo los apartados anteriores y enfocándolos más al tratamiento de la dislipemia, la cuestión de la seguridad y los efectos secundarios de las estatinas preocupa especialmente en los pacientes mayores debido a que estos suelen tener más comorbilidades, toman medicación múltiple y son más susceptibles a alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Las interacciones farmacológicas con las estatinas pueden ser un problema, fundamentalmente por su potencial para incrementar los efectos secundarios asociados a las estatinas, como la mialgia sin elevación de la creatinina (CK), la miopatía con elevación de la CK y, la más rara pero grave, rhabdomiólisis con marcada elevación de la CK.

La medicación debe iniciarse con una dosificación baja para evitar episodios adversos, y se aumenta gradualmente hasta conseguir la concentración óptima de cLDL a dosis adecuadas.

Indicación del tratamiento hipolipemiante en ancianos

Analizando todo lo anterior parece clara la necesidad de administrar estatinas en el paciente anciano. No obstante, teniendo en cuenta las limitaciones relativas al envejecimiento y la farmacología, parece que las estatinas más indicadas en estos pacientes serían las de la familia de las hidrosolubles (pravastatina, pitavastatina, rosuvastatina), más inocuas con el organismo que otras¹⁶.

Una mención aparte merece la dislipemia aterogénica y el riesgo residual. Recordemos que se denomina dislipemia aterogénica a la alteración del perfil lipídico del paciente donde aparece elevada la cifra de TG (normalmente por encima de 200 mg/dl), elevación discreta de cLDL y descenso de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Se caracteriza por una presencia de partículas cLDL pequeñas y densas que tienen gran concentración de apolipoproteína B. Esto confiere un incremento adicional de RCV. Esta dislipemia es característica y se expresa fenotípicamente en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, pacientes con ECV establecida e hiperlipemia familiar combinada, patologías muy prevalentes en la edad avanzada de la vida. Hay estudios¹⁷ que posicionan la adición de fibratos al tratamiento con estatinas para controlar ese riesgo residual que se generaría a pesar de reducir el cLDL a cifras objetivo¹⁸.

La reciente Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria en España reconoce que el beneficio del tratamiento de esta dislipemia, que confiere un alto RCV a los pacientes que la padecen, se hace extensivo también a la población anciana¹⁹.

Los pacientes con hiperlipemia mixta y con alto riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, que no pueden alcanzar los objetivos de control de cLDL y colesterol no HDL en la monoterapia con estatinas, son candidatos a terapia combinada con fenofibrato. Aunque esta combinación de estatinas y fenofibrato suele ser bien tolerada, en la población anciana, según las evidencias disponibles, la pravastatina es la más estudiada y, por tanto, la más recomendable en este grupo de pacientes³. Recientemente se ha señalado que la combinación fija de fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg/día es una alternativa ideal para tratar la dislipemia aterogénica, en general, y en el subgrupo de ancianos, en particular¹⁹.

En este sentido, un estudio diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg, terapia de combinación de dosis fija en pacientes de alto riesgo que no habían alcanzado su objetivo de cLDL con pravastatina 40 mg, demostró que el tratamiento combinado produjo disminu-

ciones significativamente mayores complementarias en colesterol no HDL (punto final primario) que la monoterapia con pravastatina (-14,1 frente a -6,1%; $p = 0,002$). También se observaron mejorías significativamente mayores en el cLDL (-11,7 frente a -5,9%; $p = 0,019$), cHDL (6,5 frente a 2,3%; $p = 0,009$), TG (-22,6 frente a -2,0%; $p = 0,006$) y la apolipoproteína B (-12,6 frente a -3,8%; $p < 0,0001$). El tratamiento combinado logró alcanzar los objetivos de cLDL < 100 mg/dl y colesterol no HDL < 130 mg/dl de forma significativa ($p < 0,01$), en comparación con la monoterapia con pravastatina. La terapia de combinación fue generalmente bien tolerada, con incidencias de episodios adversos clínicos y de laboratorio similares entre los 2 grupos. En conclusión, fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg en combinación de dosis fija mejoró significativamente el perfil lipídico global aterogénico en pacientes de alto riesgo con hiperlipemia mixta no controlada por la pravastatina 40 mg en monoterapia²⁰. Esta combinación fija fue bien tolerada y produjo beneficios complementarios en el perfil lipídico global en otros estudios realizados en pacientes con dislipemia mixta no controlada con pravastatina 40 mg/día²¹. El perfil de seguridad a largo plazo de la combinación fija fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg se ha confirmado en diferentes metaanálisis, con una baja frecuencia de acontecimientos adversos de interés²².

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Trends in aging – United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52:101-4, 106.
- Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1168.e1-60.
- 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- 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.
- Gransbo K, Melander O, Wallentin L, Lindback J, Stenestrand U, Carlsson J, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1362-9.
- Huang ES, Gorawara-Bhat R, Chin MH. Self-reported goals of older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:306-11.
- Morrow AS, Haidet P, Skinner J, Naik AD. Integrating diabetes self-management with the health goals of older adults: a qualitative exploration. *Patient Educ Couns*. 2008;72:418-23.

10. Jackson CF, Wenger NK. *Rev Esp Cardiol. Cardiovascular disease in the elderly.* 2011;64:697-712.
11. Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, Lago Deibe F, Navarro Brito E, Párraga Martínez I, et al. *Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria.* Barcelona: semFYC ediciones; 2012.
12. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, 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.
13. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
14. Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A. *Mini Guía Práctica Semergen Dislipemias.* Barcelona: Semergen Ediciones. Euromedice, Ediciones Médicas. S.L.; 2013.
15. Rouleau J. Improved outcome after acute coronary syndromes with an intensive versus standard lipid-lowering regimen: results from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 12A:28-35.
16. Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A, Fierro González D, Rodríguez Arroyo K, García-Norro Herreros F, Abajo Olea S, et al. *Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia.* *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24:30-9.
17. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. *Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management.* *Eur Heart J.* 2011;32:1345-61.
18. González-Juanatey JR et al. *Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España.* *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:286-94.
19. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco M, Pérez Escanilla F. *Guía Clínica para la Detección, Diagnóstico y Tratamiento de la Dislipemia Aterogénica en Atención Primaria.* 2013. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEGM); 2013.
20. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. *Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy.* *Am J Cardiol.* 2010;106:787-92.
21. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. *Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy.* *Curr Med Res Opin.* 2011;27:2165-73.
22. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Retterstøl K, et al. *Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials.* *Clin Drug Investig.* 2012;32:281-91.