

Tratamiento hipolipemiante en ancianos

Álvarez-Sala, L. A.; Valderrama, M.; Torres, F. J.; Agudo, P.; Rodríguez-Gorostiza, F. J. y Millán, J.

Unidad de Lípidos. Medicina Interna 3. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

RESUMEN

Los estudios de población adulta, que incluían cierto número de personas mayores, demostraron una inexistente o débil correlación en el binomio colesterol-enfermedad cardiovascular en la tercera edad. Aquellos que incluyeron un considerable volumen de personas en esas franjas de edad sí encontraban una importante relación; incluso al considerar el riesgo absoluto, no el relativo, éste era mayor en este grupo de población. Hay estudios que indican que la relación desaparece por encima de los 85 años de edad, y algunos dudan si se mantiene por encima de los 75 años.

Los grandes estudios prospectivos de intervención farmacológica indican que el tratamiento hipolipemiante en la tercera edad es tan eficaz como en los adultos más jóvenes. Sin embargo, y dado que el análisis de esta franja de edad se hizo retrospectivamente, y con un número pequeño de personas, hay en marcha varios estudios con distintas estatinas para establecer la eficacia y la oportunidad de tratar la hiperlipemia en la tercera edad. Los análisis costo-beneficio post-hoc disponibles con estatinas referidos a la tercera edad, indican que su uso estaría justificado.

Finalmente se revisan las opciones farmacológicas disponibles en la actualidad: estatinas, resinas y fibratos. La mayor potencia hipolipemiante de las primeras, y su tolerancia, hacen que sean de elección en el tratamiento de las hipercolesterolemias puras o asociadas con hipertrigliceridemias moderadas. En las hipertrigliceridemias puras o asociadas con una hipercolesterolemia leve, los fibratos son la primera elección. Se recuerda la importancia de ajustar las dosis de los fármacos en función de la función renal y/ o hepática en esta edad, en la que es frecuente una insuficiencia real o funcional de los sistemas corporales de eliminación.

Palabras clave

Hipercolesterolemia. Hiperlipidemia. Ancianos. Tercera edad. Estatinas.

Hypolipemic drug treatment in the elderly

SUMMARY

Studies of the adult population, that included some elderly subjects demonstrated a non-existing or weak correlation in the cholesterol-

cardiovascular disease relation in the elderly. Those including a considerable volume of persons in these age groups found a significant relationship; this was greater in the population group even when the absolute risk and not the relative one was considered. There are studies that indicate that this relationship disappears over the age of 85, and some doubt if it is maintained above age 75.

The large prospective studies on drug intervention indicate that hypolipemic drug treatment in the elderly is as efficient as in the younger adults. However, and given that the analysis of this age group was performed retrospectively, and with a small number of persons, there are several studies underway with different statins to establish the efficacy and usefulness of treating hyperlipemia in the elderly. The «post-hoc» cost-benefit analysis with statins in regards to the elderly age indicates that their use would be justified.

Finally, the pharmacological options presently available are reviewed: statins, resins and fibrates. The greater hypolipemic potency of the first ones and their tolerability make them the treatment of choice for the pure hypercholesterolemias or those associated with moderate hypertriglyceridemias. In the pure hypertriglyceridemias or those associated with a mild hypercholesterolemia, the fibrates are the first choice treatment. The importance of adjusting the drug doses in function of the renal and/ or hepatic function in this age, in which real or functional failure of the elimination body systems is frequent, is emphasized.

Key words

Hypercholesterolemia. Hyperlipidemia. Elderly. Statins.

La asociación entre las concentraciones de colesterol sérico y la enfermedad coronaria quedó bien establecida durante las décadas de los cincuenta a los setenta, gracias a amplios estudios prospectivos de cohortes, a la cabeza de ellos el de la población de Framingham (1). Un buen número de ellos se plasmó en un posterior análisis conjunto, el «Pooling Project» (2) que confirmó esta relación. A pesar de la rotundidad de los hallazgos y de su plausibilidad biológica (3), tuvo poca aceptación entre la comunidad médica, y ello posiblemente porque, hasta la aparición de las estatinas, las acciones hipolipemiantes no resultaron realmente eficaces y convincentes. A pesar de haber logrado reducir la morbilidad coronaria o el objetivo combinado de morbi-mortalidad coronaria en algunos estudios, tanto en prevención primaria (4-6) como en se-

Correspondencia: L. A. Álvarez-Sala. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Unidad de Lípidos. Servicio de Medicina Interna 3. Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

TABLA I. Características basales de los cinco grandes estudios de prevención de eventos cardiovasculares con estatinas. Los valores de colesterol total y colesterol LDL están expresados en mg/dl, y se exponen, como la edad, como la media aritmética y el rango

Estudio	Prevención Secundaria			Prevención Primaria	
	4S	CARE	LIPID	WOSCOPS	AFCAPS/TextCAPS
Col. total basal	260 (212-309)	211 (175-240)	220 (155-271)	272	221 (180-264)
cLDL basal	188	139 (115-174)	150 (131-171)	192 (155-232)	150 (130-190)
Edad (años)	58,6 (35-70)	59 (21-75)	62 (31-75)	55,2 (45-64)	59 (45-73)
Participantes	4.444	4.159	9.014	6.595	6.605
Relación % H/M	81,4/18,6	86/14	83/17	100	85/15
Años de tratamiento	5	5	6	5	5
Fármaco	Simvastatina (20-40 mg)	Pravastatina (40 mg)	Pravastatina (40 mg)	Pravastatina (40 mg)	Lovastatina (20-40 mg)

cundaria (7-10) no se alcanzaba la reducción de la mortalidad total, excepto en algún pequeño estudio aislado (10, 11). A esta incertidumbre se unía el temor a potenciales efectos negativos de los fármacos hipolipemiantes previos a las estatinas (12), al apreciarse un aumento de la morbi-mortalidad no cardiovascular en dichos estudios, que no resultó significativo de forma aislada en ninguno de estos estudios excepto en el caso del estudio de la OMS con clofibrato (4) y en los metaanálisis de los estudios con dichos agentes pre-estatinas (13, 14). Buena prueba de dicha actitud de desinterés por el tema es que las primeras guías clínicas recomendando la detección y tratamiento de la hipercolesterolemia no se publican hasta 1988 (15).

El primer gran estudio que estableció de forma rotunda las ventajas de la reducción de la colesterolemia en prevención secundaria fue el estudio 4S, que demostró una reducción del 42% de la mortalidad coronaria y un 30% de la mortalidad total (16) (tablas I y II). El 50 a 70% de la morbi-mortalidad total en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica es debida a eventos cardiovasculares, lo que explica los impresionantes resultados de este estudio. Al analizar la mortalidad total en función de las concentraciones basales de colesterol total del grupo placebo

en el seguimiento a 10 años del estudio LCR-CPPT (17) (Fig. 1), se pueden comprender las ventajas de intentar reducir la colesterolemia en prevención secundaria, ya que la mayor parte de la morbilidad y mortalidad después de haber padecido un accidente cardiovascular está en relación con un nuevo episodio, coronario en particular, cardiovascular en general. Los datos del estudio LIPID (18) confirmaron la necesidad de reducir la colesterolemia en prevención secundaria para reducir no sólo la morbilidad y mortalidad coronaria, sino también la mortalidad total, aun con concentraciones basales más bajas (tablas I y II).

Obviamente los beneficios de las acciones hipolipemiantes que se pueden esperar en prevención primaria son menores (Fig. 1), y los esfuerzos deberán centrarse en primer lugar en cambios en los estilos de vida, incluyendo el ejercicio físico, y sobre todo los hábitos de alimentación, reservando las medidas farmacológicas sobre todo a las personas con colesterolemias totales superiores a los 240 mg/dl, o bien con colesterolemias entre 200 y 240 mg/dl en las que se asocien además otros factores de riesgo. Eso explica el éxito de los dos grandes estudios de intervención con estatinas en prevención primaria, es decir, en pacientes sin antecedentes de enfermedad car-

TABLA II. Principales resultados de los cinco grandes estudios de prevención de eventos cardiovasculares con estatinas. Se expresan como reducciones porcentuales en relación con lo ocurrido en el grupo placebo

Estudio	Prevención Secundaria			Prevención Primaria	
	4S	CARE	LIPID	WOSCOPS	AFCAPS/TextCAPS
Col. Total	28%	20%	18%	20%	18%
CLDL	38%	28%	25%	26%	25%
Mortalidad total	30%	9% (ns)	23%	22% (p= 0,051)	(ns)
Mortalidad CV	35%	21% (ns)		32%	27% (ns)
Mortalidad coronaria	42%	20% (ns)	24%	33%	35% (ns)
Morbi-mort. coronaria	34%	24%	23%	31%	26%
By-pass o angioplastia	37%	27%	24%/18% (ns)	31%/37%	36%

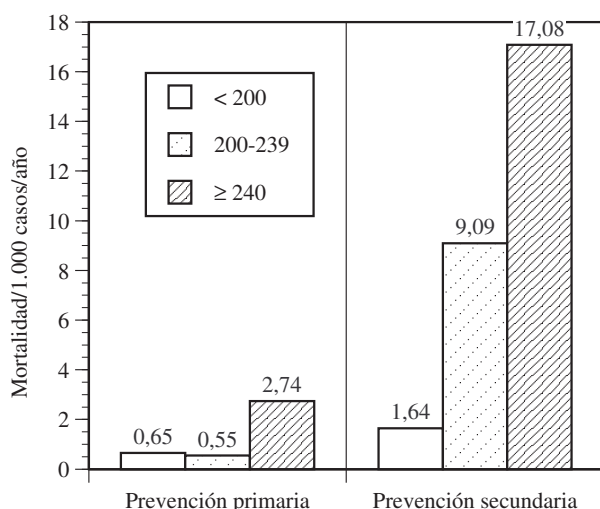


Figura 1. Mortalidad total en relación a colesterol total en prevención primaria y secundaria. Modificado de Pekkanen et al. *N Engl J Med* 1990;322:1700 (17).

diovascular previa (tablas I y II). El estudio WOSCOPS (19) se llevó a cabo en población masculina de más de 45 años (ya de por sí un factor de riesgo) en la que además un elevado porcentaje tenía además al menos otro factor de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial o diabetes), y confirmó lo postulado, la reducción de la colesterolemia disminuye la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, pero además, en esa población escocesa con elevada incidencia de enfermedad cardiovascular, redujo la mortalidad total en los que tenían un buen cumplimiento terapéutico (20). Obviamente en aquellos estudios donde la mortalidad esperada es baja (poblaciones con colesterolemias muy poco elevadas), como en el estudio CARE (21), de prevención secundaria, o en el TextCAPS/AFCAPS (22), de prevención primaria, la reducción de la mortalidad total no podía resultar significativa, aunque si lo fueran distintos marcadores de morbilidad como eventos coronarios, necesidad de cirugía o angioplastia, etc.

Sin embargo, en estos estudios, el objetivo se centraba en población de edad media, aunque en varios de ellos se incluía un subgrupo de personas de la tercera edad, de modo que la pregunta de si se deben tratar o no las personas de la tercera edad no está del todo contestada, e incluso es discutida, como veremos a continuación. La respuesta es importante desde distintas perspectivas. En primer lugar estamos hablando de un importante factor de riesgo, la hipercolesterolemia, que juega un papel decisivo en la ocurrencia de la primera causa de muerte en nuestra civilización, como son las enfermedades cardiovasculares, especialmente en la tercera edad. En segundo lugar, el problema hace referencia a un amplio margen de población, que está en expansión, y que además consume un enorme volumen de recursos sanitarios, por lo que deben ser relevantes todas las medidas que sean real-

mente eficaces en la prevención de su primera causa de morbi-mortalidad.

¿ES LA HIPERCOLESTEROLEMIA UN FACTOR DE RIESGO EN LAS PERSONAS DE LA TERCERA EDAD?

Tres cuartas partes de las muertes por infarto de miocardio ocurren en personas de más de 65 años (23). En principio, y desde un punto de vista biológico, la lógica nos hace aceptar que si la hipercolesterolemia ha jugado un importante papel patogénico en el crecimiento de la placa de ateroma, y lo que es más, participa activamente en la inestabilización de las placas de ateroma, a través de los macrófagos (24), lo hará tanto en la vida adulta como en la tercera edad. Es más, en esa época de la vida, en la que es máximo el número de placas de ateroma que se han ido acumulando, debería ser muy elevada la posibilidad de que se desestabilicen esas lesiones ateromatosas, como de hecho avala la circunstancia de que el riesgo absoluto de accidentes cardiovasculares avanza según progresa la edad. Es por ello que parece lógico pensar que en principio la respuesta debería ser sí, la hipercolesterolemia es un factor de riesgo en la tercera edad. Sin embargo, como todo en la Medicina actual, la respuesta debe apoyarse en pruebas o «evidencias», es decir, la pregunta debe ser respondida a la luz de los hallazgos de grandes estudios prospectivos de cohortes que consideren como objetivo primordial la población de la tercera edad.

El problema deriva de que la mayor parte de los estudios epidemiológicos iniciales se centraron fundamentalmente en poblaciones de edad media, con una participación marginal de personas mayores. Eso explica que en los primeros análisis de los grandes estudios se hicieran comentarios como «el riesgo asociado con la colesterolemia total... muestra un definitivo efecto distorsionado con poco impacto a partir de los 65 años» (25), o «los niveles de colesterol... no son considerados factor de riesgo independiente (en pacientes ancianos)» (26) o «el colesterol total no tiene consistencia en la predicción del riesgo de enfermedad coronaria cardíaca en los hombres mayores» y «los médicos no deben sentirse en la necesidad de detectar hipercolesterolemia en las personas mayores» (27). Otros análisis como los realizados en los hombres japoneses de 65 a 74 años del estudio de Honolulu (28), en hombres de 65 a 79 años del estudio del rancho Bernardo (29), o en un subanálisis de las Clínicas de Lípidos americanas (30) sí han encontrado que la hipercolesterolemia es un factor de riesgo en las personas mayores, recomendando por ello que con estas personas se sigan las mismas líneas de actuación que con los adultos más jóvenes.

Los datos del estudio Framingham (31) mostraron relación del colesterol total con un incremento de mortalidad total a los 40 años. En el rango de edad de los 50 hasta los 70 años, la relación fue mucho más débil para los hombres, e inexistente para las mujeres. Sin embargo, esa relación entre la colesterolemia y la mortalidad total se in-

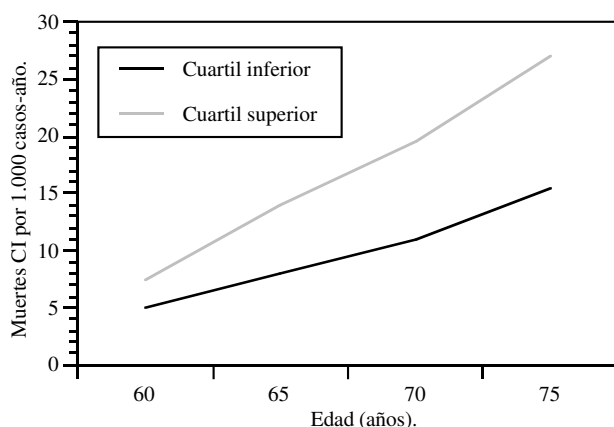


Figura 2. Mortalidad coronaria y colesterolemia en la tercera edad (Estudio Kaiser Permanente). Rubin SM. *Ann Intern Med* 1990;113:916.

vertía, es decir, a mayor colesterolemia, menor mortalidad total, en la década de los 80. Sí había correlación positiva entre la colesterolemia LDL y la mortalidad por cardiopatía isquémica hasta los 70 años, invirtiéndose en la década de los 80. Sin embargo, las correlaciones entre la mortalidad total o por cardiopatía isquémica y colesterol HDL entre los 46 y 65 años resultaron muy significativas, reduciéndose su poder cardioprotector progresivamente por encima de esa edad. Es por ello que este trabajo recomendara que «los médicos debían ser cautos en cuanto al comienzo de la terapia hipolipemiente en hombres y mujeres que estuvieran por encima de los 65 a 70 años de edad.»

En el estudio Kaiser Permanente (32), el riesgo relativo para aquellos con colesterolemias en el cuartil superior del grupo de edad de 60 a 64 años, con respecto a los de los tres cuartiles inferiores, era de 1,4 (IC 95% de 0,9 a 2,2), en tanto que el riesgo relativo era de 1,7 (IC 95% 0,8 a 3,6) en el grupo de edad de 75 a 79 años. Sin embargo, el riesgo absoluto aumentaba hasta cinco veces (de 2,2 a 11,3 muertes por 1.000 personas-año) al comparar el cuartil superior con los otros tres en los grupos de edades de 60 a 64 años con los de 75 a 79, debido a la alta prevalencia y mortalidad por cardiopatía isquémica a esas edades (Fig. 2).

En un seguimiento de una población real de 605 personas de más de 85 años de la ciudad de Leiden (Holanda) se encontró que la relación colesterol total y muerte cardiovascular se perdía, y los que estaban en el tercio más alto de la colesterolemia tenían mayor supervivencia a los 10 años, por mayor mortalidad en relación con cáncer e infecciones en los terciles inferiores (33). Los autores, a la vista de sus resultados, ponían en duda que debiera iniciarse tratamiento hipolipemiente a partir de esas edades, pero albergaban la duda de si ello pudiera ser útil en la prevención del ictus. Similares resultados se observaron en un subgrupo del estudio EPESE (34), en el estado americano de Connecticut, donde se hizo un seguimiento

de 997 sujetos de 70 a 104 años, con una media de 78 años. En él tampoco había relación entre colesterolemia total y mortalidad total o cardiovascular, ni en mujeres ni en hombres. En el estudio del envejecimiento del Bronx (35) con una corta población (n: 305) de 75 a 85 años, el colesterol total tampoco tuvo valor predictivo de mortalidad total o de enfermedad cardiovascular, pero el colesterol LDL > 174 mg/dl guardaba correlación con el desarrollo de infarto de miocardio en las mujeres.

Por todo lo aquí expuesto, en un editorial al estudio EPESE, se recomendaba en 1994 (36), que las personas no deberían ser subsidiarias de detección ni de tratamiento de hipercolesterolemia cuando estuvieran bien adentrados en la década de los 70 años. En contra de estos tres estudios que analizaban a personas de la tercera edad avanzada estarían los hallazgos del estudio del hospital hebreo del Bronx (37), donde en el seguimiento de 24 a 44 meses de 708 ancianos con una edad media de 82 ± 8 años, sí que había una correlación entre colesterol total y la ocurrencia de eventos coronarios en el análisis multivariante. Quizá la explicación a estos estudios esté en el trabajo de Corti et al (38), que sugería que el mal estado de salud o las enfermedades concomitantes guardaban una estrecha correlación con colesterolemias bajas y eran las responsables de la escasa capacidad de predicción de eventos coronarios en su cohorte de personas con una edad media de 80 años, de modo que después de ajustar la colesterolemia en función de las concentraciones bajas de sideremia y de albúmina y de la exclusión de los eventos ocurridos en el primer año de seguimiento, la colesterolemia recuperaba su poder de predicción de enfermedad coronaria, circunstancia que no era apreciable sin hacer dichos ajustes. A favor de eso están aquellos trabajos que han analizado la mortalidad en personas con colesterolemias muy bajas. En ellos se demuestra una elevada mortalidad por tumores o enfermedades hepáticas entre esas personas, como el estudio BIP (39), el estudio MR-FIT (40) o en el estudio de siete países (41). Sin embargo esa relación no se mantiene en personas laboralmente activas en un meta-análisis de las 10 cohortes más amplias que analizaron la relación colesterolemia y mortalidad no cardíaca (42), y es más, en otro amplio estudio (43) se aprecia cómo esa relación hipocolesterolemia-cáncer se mantenía en aquellas personas que tenían hipocolesterolemia espontánea frente a las que lo tenían tras intervención farmacológica. En el estudio BIP (39) ya mencionado, el grupo con hipocolesterolemia ≤ 160 mg/dl (n: 595) se asociaba con un riesgo relativo aumentado de mortalidad no cardíaca de 2,27 veces, pero, sin embargo, el riesgo de muerte cardiovascular era igual en ambos grupos.

Así pues, los resultados de los estudios epidemiológicos son controvertidos, en cuanto a si se debe o no tratar la hipercolesterolemia en la tercera edad, especialmente en edades por encima de los 80 u 85 años. En nuestra opinión, aun cuando el riesgo relativo disminuye, como plantean distintos trabajos, como otros autores (32, 44) cree-

TABLA III. Espectro de atributos personales que pueden influir en la decisión clínica de tratar una hiperlipemia en la tercera edad

<i>Ancianos que muy probablemente deban recibir tratamiento hipolipemiente</i>	<i>Ancianos en los que es dudoso que deban recibir tratamiento hipolipemiente</i>
<ul style="list-style-type: none"> • «Moderadamente mayores» (≤ 75 años). • «Fisiológicamente sanos» (robustos). • Con enfermedad arteriosclerótica clínica establecida o con dos o más factores de riesgo. • Sin ninguna o mínimas enfermedades que limiten su esperanza de vida. • Optimistas, motivados, con actividad física, buena formación, socialmente activos. 	<ul style="list-style-type: none"> • «Muy viejos» (> 75 años). • «Fisiológicamente enfermos» (frágiles). • Sin enfermedad arteriosclerótica previa o sin otros factores de riesgo asociados. • Con varias enfermedades importantes asociadas, poca calidad o esperanza de vida. • Pesimistas, depresivos, sedentarios, escasa formación, socialmente desatendidos.

Modificado de Hazzard WR. Am J Med 1999;107(2A):51S.

mos que el tratamiento hipolipemiente en el anciano se justificaría, al menos hasta los 80 años, por el hecho de que pequeñas disminuciones porcentuales de mortalidad por enfermedad cardiovascular suponen una elevada disminución de las tasas de mortalidad en edad geriátrica, dado el elevado número de individuos ancianos que fallecen por esta causa. Obviamente, el planteamiento de inicio del tratamiento hipolipemiente estaría en función de su calidad de vida previa, de su esperanza de vida y de su situación de riesgo cardiovascular (tabla III).

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE LOS ESTUDIOS DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR MEDIANTE LA INTERVENCIÓN HIPOLIPEMIANTE EN ANCIANOS?

El primer comentario es decir que no se dispone en la actualidad de ningún estudio terminado que se haya planteado responder a esta pregunta como objetivo primario, aunque sí hay datos procedentes de análisis post-hoc de algunos estudios que ya han sido mencionados. Sí es obligado decir que hay diversos estudios en marcha con distintas estatinas que intentan responder a esta pregunta. Así el estudio PROSPER se propone ver si 40 mg de pravastatina reducen la incidencia de eventos vasculares en personas de 70 a 82 años con antecedentes de enfermedad vascular o de alto riesgo. En el ambicioso proyecto «Heart Protection Study» con inclusión de más de 20.000 pacientes, se va a considerar un subgrupo de más de 9.000 personas de la tercera edad (> 65 años) con o sin cardiopatía isquémica previa con 40 mg de simvastatina \pm antioxidantes (45). En el estudio SAGE, se asignarán 1.500 ancianos de 65 a 85 años, bien a tomar 40 mg de pravastatina o 10 mg de atorvastatina para ver cómo se modifica la aparición de isquemia miocárdica en un registro Holter.

Dentro de los análisis *post-hoc* de los grandes estudios con estatinas, los resultados fueron los siguientes. En el estudio 4S participaron 4.444 personas, todos con antecedentes de cardiopatía isquémica comprobada y colesterol basales entre 213 y 309 mg/dl que recibieron bien placebo o 20-40 mg de simvastatina durante 5,4

años, de los cuales 1.021 participantes (el 23%) tenían 65 a 70 años. Las personas de la tercera edad que recibieron tratamiento activo demostraron un considerable beneficio, con reducciones importantes en el riesgo relativo de: muerte total 34% (IC 95% de 10 a 52%), mortalidad cardio-isquémica 43% (IC 95% de 17 a 61%), accidentes coronarios mayores 34% (IC 95% de 16 a 48%), accidentes de origen arteriosclerótico 33% (IC 95% de 19 a 44%), e intervenciones de revascularización coronaria 41% (IC 95% de 16 a 59%). En el segundo gran estudio de prevención secundaria, el estudio LIPID (18) participaron 2.168 personas de 65 a 69 años y 1.346 personas de 70 a 75 años. Hubo una reducción del número total de infartos —mortales o no— de 28% (IC 95% 11 a 41%) en los de 65 a 69 años, y de 15% (IC 95% de -8 a 33%) en los de más de 70 años, en relación con el grupo placebo, valor que alcanzó significación estadística en el primer grupo. Los autores no han publicado ningún análisis post-hoc específico de la tercera edad.

En el tercer gran estudio de prevención secundaria, el estudio CARE, en el que los beneficios que se podrían esperar en la globalidad de los pacientes intervenidos iban a ser menores porque la colesterolemia basal era inferior a 240 mg/l, también se demostraron las ventajas del tratamiento hipolipemiente en las personas de la tercera edad, aunque obviamente no de la misma magnitud que en el estudio 4S, porque sencillamente el margen de beneficios esperado era menor (46). En este estudio, había un subgrupo de 1.283 personas de 65 a 75 años que recibieron durante cinco años, bien pravastatina o placebo, con un colesterol LDL basal tan bajo como 115 a 174 mg/dl. Hubo una reducción significativa de eventos coronarios mayores de 32% (IC 95% de 15 a 46%), de muertes coronarias de 45% (IC 95% de 18 a 63%), de infartos de miocardio totales —fatales o no fatales— de 33% (IC 95% de 4 a 53%), y de la necesidad de *by-pass* o angioplastia sobre las coronarias de 32% (IC 95% de 8 a 49%). Si se presentan los datos no en función de reducción del riesgo relativo, como se acaba de hacer, sino como reducción del riesgo absoluto (tabla IV), la intervención farmacológica en este grupo de edad ahorró por cada 1.000 personas de la tercera edad tratadas, 225 eventos cardiovasculares que hubieran requerido hospitalización, o sea, casi el doble que en

TABLA IV. Número de accidentes cardiovasculares susceptibles de ser evitados al tratar 1.000 personas con pravastatina a lo largo de cinco años en el estudio CARE por cada 1.000 personas

Tipo de accidente cardiovascular	Grupo de edad (número esperado)	
	< 65 a	65-75 a
Muerte coronaria	4	45
Infarto de miocardio no fatal confirmado	10	61
By-pass coronario o angioplastia	71	42
Ictus o accidente isquémico transitorio	7	25
Insuf. cardíaca congestiva, angina inestable o arteriopatía periférica	7	52
Muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal confirmado	37	75
Accidentes coronarios mayores	79	117
Accidentes cardiovasculares totales	121	225

el grupo de menos de 65 años. Sin embargo, la diferencia entre los distintos aspectos considerados no alcanzó significación estadística al comparar los dos grupos de edades, de lo que se debe deducir en buena puridad estadística, no que el tratamiento hipolipemiante sea más eficaz en las personas de la tercera edad, pero sí que al menos es igualmente eficaz. Es interesante mencionar que dado que el riesgo absoluto de muerte era mayor en este grupo de la tercera edad, la reducción de la mortalidad total sí que resultó significativa, con una reducción del riesgo relativo de 30% (IC 95% de 6% a 48%) (47). Si se describen los resultados de los pacientes mayores (65 a 75 años) del estudio CARE en función del número de personas a tratar de la tercera edad para ahorrar un evento cardiovascular, los resultados (Fig. 3) son lo suficientemente importantes como para apoyar la idea de tratar a personas entre 65 y 75 años con el antecedente de cardiopatía isquémica, aun cuando su colesterolemia LDL esté sólo entre valores tan bajos como 115 a 174 mg/dl. Es decir, aproximadamente, se ahorraría un evento cardiovascular grave (tributario de asistencia hospitalaria) por cada ocho personas tratadas de menos de 65 años y por cada cuatro personas de 65 a 75 años.

En el antes mencionado estudio de Estocolmo (10) hubo un subgrupo de 130 personas de 60 a 70 años, y en ellos la combinación de clofibrato más ácido nicotínico produjo una reducción, a los cinco años de seguimiento, de 28% en la mortalidad total y de 36% en la mortalidad coronaria, con respecto al grupo placebo, reducciones similares a las de los adultos menores de 60 años.

En el estudio VAHIT (48), llevado a cabo en 2.531 varones de menos de 74 años, con el antecedente de cardiopatía isquémica previa, y colesterol LDL por debajo de 140 mg/dl y colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl (media

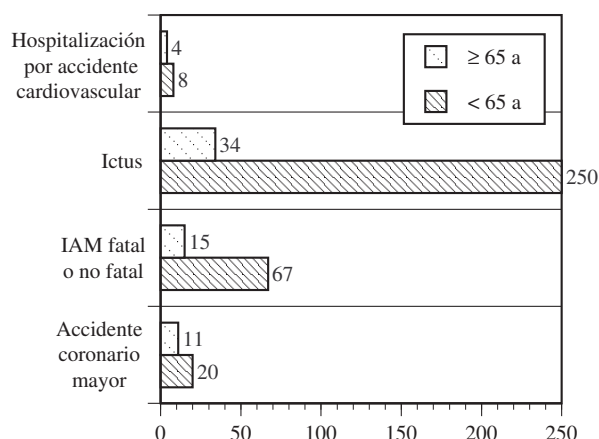


Figura 3. Número de personas a tratar para lograr ahorrar un evento después de los cinco años de seguimiento del estudio CARE en personas adultas o de la tercera edad. Lewis SJ, et al. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.

de 32 ± 5), se administró placebo o gemfibrozilo a la dosis de 1.200 mg diarios durante 5,1 años. Sin que hubiera cambios significativos en el colesterol LDL, se apreció un incremento de 6% en colesterol HDL y un descenso de 31% en los triglicéridos totales, que basalmente eran de 160 ± 67 mg/dl. Se apreció una reducción del riesgo relativo de 24% (IC 95% de 7 a 35%) en la ocurrencia de eventos cardiovasculares (muerte coronaria, infarto no mortal o ictus cerebral). En el grupo de ≥ 66 años (n: 1.266) la reducción fue de 26% (IC 95% de 7 a 40%), es decir, al menos tan efectiva como en el grupo de menor edad.

Los datos disponibles de los dos grandes estudios con estatinas de prevención primaria están mucho peor descritos. El estudio WOSCOPS (19) no incluyó personas de más de 64 años. En cuanto al estudio AFCAPS/TexCAPS (22), sí se incluyó una población de 1.416 personas de 65 a 73 años, de un total de 6.605 participantes. Sin embargo, en la única referencia que hacen los autores a la edad, consideran mayores a 3.180 hombres y mujeres por encima de 57 años y 62 años respectivamente, y demuestran reducción significativa en el número de eventos coronarios por encima y por debajo de dicha edad, de lo que comentan que el tratamiento hipolipemiante en personas sin antecedentes cardiovasculares y con colesterolemia LDL basal de 130 a 190 mg/dl, es igualmente eficaz en la tercera edad.

¿SE JUSTIFICARÍA EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN LAS PERSONAS DE LA TERCERA EDAD DE ACUERDO CON UN ANÁLISIS COSTO-BENEFICIO?

En una reciente publicación (49), que tomaba en cuenta las tasas de morbi-mortalidad cardiovascular en las

TABLA V. Estudios con estatinas en monoterapia que demuestran reducción en la incidencia de ictus

• 4S (simvastatina):	−29%	CT basal: 260 mg/dl
• CARE (pravastatina):	−32%	CT basal: 209 mg/dl
• LIPID (pravastatina):	−19%	CT basal: 218 mg/dl
• WOS (pravastatina):	−10% (n. s.)	CT basal: 272 mg/dl
• Meta-análisis de 16 estudios de estatinas*:	−29%	

* Tomadas en monoterapia: 29.000 pacientes con seguimiento medio de 3,3 años (no incluye AFCAPS ni LIPID). Hubo una reducción del riesgo de ACVA de −29% (IC 95%: 14 a 41%), a expensas de los ACVA no fatales (162 vs 235). Hebert PR et al. JAMA 1998;7:313-321. CT: colesterol total.

edades de 75 a 84 años de edad, con el antecedente de un infarto de miocardio previo, y los resultados de los estudios de prevención secundaria con pravastatina 40 mg, se elaboró un modelo matemático, por el cual el costo por año de vida ajustado por calidad de vida (QALY) sería de 18.800 \$ en comparación con los cuidados habituales, lo cual está bien por debajo de los 40.000 \$ por QALY que se considera como el límite por debajo del cual cualquier acción preventiva es rentable. Como comparación, el costo por año de vida ganado con el tratamiento de la hipertensión arterial en adultos de 35 a 64 años varía de 15.000 \$ a 96.500 \$ o en la utilización de un by-pass aorto-coronario en un paciente con enfermedad de varios vasos frente a la angioplastia es de 26.000 \$ (50). En otro estudio de costo-beneficio realizado en personas de más de 75 años en situación de prevención secundaria, no de forma general con estatinas, sino en concreto con 20 mg de lovastatina, se encontró que la relación costo-beneficio por año de vida salvado era de 9.400 \$ a 30.000 \$. Estos resultados son similares a la relación costo-beneficio con simvastatina en dos análisis diferentes del estudio 4S, en personas de más de 70 años, que encontraron un relación de 7.447 a 21.719 \$ en uno (51), y en otro de 3.800 \$ a 13.300 \$ por QALY (52).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN EL ANCIANO E HIPERCOLESTEROLEMIA

Hasta 1997 la opinión generalizada era que la hipercolesterolemia no era un factor de riesgo para el desarrollo de ictus (53), y ello basado en importantes estudios epidemiológicos. Incluso en un análisis de los datos del estudio de Framingham se mencionó si la hipercolesterolemia protegería del ictus (54). En el análisis del estudio MRFIT se apreció una correlación entre hipercolesterolemia e ictus aterotrombótico (55), como también corroboró el estudio de Copenhague (56). Un gran meta-análisis que abarcaba 45 grandes estudios no encontró asociación entre colesterol e ictus (57).

Los estudios 4S (16) y CARE (58) incluyeron pacientes con afectación coronaria, en el primero con colesterol ele-

vado y en el segundo con colesterolemia más baja (≤ 240 mg/dl) tratados con estatinas frente a placebo. En ambos estudios la incidencia de eventos isquémicos cerebrales no se incluyeron entre los objetivos primarios. Sin embargo, los análisis demostraron una reducción significativa de la incidencia de ictus isquémico y de accidente isquémico transitorio en pacientes coronarios tratados con estatinas. En un análisis post-hoc de los resultados del estudio CARE, la reducción del riesgo de ictus era aun mayor en las personas mayores de 60 años (58). En el metaanálisis de 13 ensayos clínicos con estatinas publicado por Blauw et al (59) se halló una disminución del riesgo relativo de ictus y accidente isquémico transitorio del 31%. En otro metaanálisis (60), los pacientes tratados con estatinas presentaban una reducción del riesgo de ictus del 29% (tabla V), sin evidencia de un aumento de muertes por otras causas no cardiovasculares o cáncer. Un metaanálisis más reciente comparó los resultados de pacientes tratados con estatinas y aquellos sometidos a otras medidas hipolipemiantes, y se concluyó que sólo en los tratados con estatinas se reducía el riesgo relativo de ictus (61). En el estudio LIPID (18), no incluido en los mencionados metaanálisis, también hubo una reducción significativa del riesgo relativo de ictus (19%). En el estudio VAHIT (48), de prevención secundaria con gemfibrozilo, hubo una reducción significativa del riesgo relativo de ictus de 29%.

En el estudio AFCAPS/TexCAPS (22) no se apreció reducción en el número de ictus en el grupo tratado con lovastatina, como ocurrió en el otro gran estudio de prevención primaria, el WOSCOPS (19), donde la reducción de 10% no alcanzó significado.

Recientemente se han publicado los resultados de un análisis conjunto de los tres grandes estudios con pravastatina: WOS, CARE y LIPID (62), que demuestran una reducción del 23% en el riesgo de ictus totales, y de 23% en los ictus no hemorrágicos, sin efectos sobre los ictus hemorrágicos. Es relevante destacar que para ahorrar un ictus en el conjunto de los pacientes de los estudios CARE y LIPID a lo largo de un año, había que tratar 588 pacientes, y en el estudio WOS 3.333, es decir, la rentabilidad económica del tratamiento era escasa.

El efecto más importante en la reducción de ictus ocurre en los pacientes en prevención secundaria, con un infarto previo, reduciéndose cinco veces más eventos coronarios que cerebrovasculares (63).

Esta disparidad entre muchos estudios epidemiológicos y los hallazgos de los estudios con estatinas son motivo de controversia, aunque cada vez menos, y ello probablemente por varias razones. Por un lado existen varios subtipos de ictus, de los cuales sólo algunos, los aterotrombóticos, son debidos a arteriosclerosis (64, 65). Por otro lado, los ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes se han centrado en pacientes de mediana edad, con una incidencia de ictus relativamente baja. Finalmente, los estudios previos a las estatinas no alcanzaron significado

TABLA VI. Recomendaciones para iniciar tratamiento hipolipemiante sólo dietético o acompañado de medidas farmacológicas en función del riesgo cardiovascular.

	<i>Nivel de riesgo individual</i>			
	<i>Leve</i> (ningún FR asociado)	<i>Moderado</i> (1 FR asociado)	<i>Alto</i> (> 1 FR asociado)	<i>Muy alto</i> (ECV establecida)
Dar dieta si:				
Colesterol LDL inicial	> 175	> 155	> 135	> 120
Objetivo de colesterol LDL	< 175	< 155	< 135	< 100
Dar fármacos si:				
Colesterol LDL inicial	> 190	> 180	> 160	> 120
Objetivo de colesterol LDL	< 175	< 155	< 135	< 100

Modificado de los Documentos de Prevención primaria de las dos Sociedades (68) y Prevención secundaria de las dos Sociedades (102).
FR: factor de riesgo cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular.

por la menor potencia hipolipemiante de los fármacos pre-estatinas. Sin embargo, los resultados del estudio VAHIT (48) irían en contra de esta opinión de algún modo. Estos datos apoyan la hipótesis de que la reducción de la incidencia de enfermedad cerebrovascular objetivada con el tratamiento con estatinas no es sólo debida a la disminución de los niveles séricos de colesterol, sino a otros posibles efectos beneficios relacionados con estos fármacos (66). De hecho hay en marcha varios estudios con estatinas que se plantean como objetivo primario específico conocer el efecto de las estatinas sobre la ocurrencia de ictus en personas de la tercera edad.

INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL ANCIANO

En el momento de prescribir fármacos al paciente anciano, se deben tener en cuenta los cambios que producen en el organismo tanto el envejecimiento fisiológico como el patológico. En el anciano se encuentran afectadas la farmacodinámica y la farmacocinética de la mayoría de fármacos, con el consiguiente incremento de efectos colaterales y reacciones adversas (67).

Desde el punto de vista farmacodinámico, el envejecimiento origina cambios, en mayor o menor medida, tanto en las respuestas cualitativas como en las cuantitativas de numerosos receptores. Por ejemplo, la pérdida de receptores adrenérgicos es responsable de la incapacidad del anciano para alcanzar frecuencias cardíacas adecuadas a determinados esfuerzos, o de su irregular respuesta al tratamiento con bloqueadores betaadrenérgicos.

La farmacocinética también puede verse alterada en todas las fases por los cambios secundarios al envejecimiento fisiológico y patológico. La absorción disminuye por los cambios en la función motora del aparato digestivo y por las enfermedades previas que haya podido sufrir el paciente. La diferencia en la composición de los fluidos orgánicos, los cambios en las proteínas transportadoras (hi-

poalbuminemia frecuente) y la disminución del flujo renal provocan alteraciones en la distribución de la mayoría de los fármacos. También son notables las alteraciones en los procesos de biotransformación metabólica debidas, sobre todo, a los cambios hepáticos que acompañan al envejecimiento. Finalmente, se produce un enlentecimiento progresivo de la eliminación renal de fármacos que es paralelo al declinar de la función renal con el paso de los años. Estos aspectos, junto con el elevado número de fármacos consumidos, el carácter mítico de muchos de ellos y la tendencia a la autoprescripción, incrementan las reacciones adversas.

La indicación del tratamiento dietético o farmacológico y el establecimiento del objetivo terapéutico se harán tras la valoración global del paciente. En la tabla VI se presentan las recomendaciones para iniciar tratamiento farmacológico del Documento de las tres Sociedades (68).

La introducción de fármacos, cuando esté indicada, se hará tras un período de 3-6 meses de seguimiento, con recomendaciones de cambios en la dieta y en el estilo de vida. Ese concepto está cambiando en cuanto a los pacientes en prevención secundaria. Un adecuado control dietético de la hiperlipemia constituye la base necesaria para el tratamiento farmacológico.

Los cinco grupos de fármacos hipolipemiantes más importantes, considerando los pasos del metabolismo lipoproteico en el cual intervienen, son los siguientes:

- Inhibidores de la enzima hidroximetilglutaril (HMG)-CoA reductasa (estatinas).
- Secuestradores de los ácidos biliares (resinas de intercambio iónico).
- Estimulantes de la actividad lipoprotein-lipasa (fibratos).
- Inhibidores de la lipólisis en tejido adiposo (ácido nicotínico y sus derivados).
- Inhibidores de la oxidación de las LDL (probucol).

TABLA VII. Indicaciones del agente hipolipemiante a elegir según el documento de las tres Sociedades (68)

<i>Tipo de hiperlipemia</i>	<i>Objetivo terapéutico</i>	<i>Fármacos de elección</i>
Hipercolesterolemia	Descender colesterol LDL: • 10-15% • 15-25% • > 25%	Estatinas (dosis bajas) Fibratos Estatinas (dosis medias) Estatinas (dosis altas) Combinaciones de fármacos*
Hipertrigliceridemia	Descender triglicéridos	Fibratos
Hiperlipemia combinada	Descender colesterol LDL Descender triglicéridos	Como en hipercolesterolemia Como en hipercolesterolemia

* Opinión del autor.

Hoy en día las estatinas son los hipolipemiantes más prescritos, seguidos de los fibratos. La selección de un grupo farmacológico dependerá del tipo de hiperlipemia del que se trate (tabla VII).

Las estatinas

Son los hipolipemiantes más utilizados en la actualidad, ya que han demostrado su capacidad de reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, además de la mortalidad total. Son fármacos inhibidores de la HMG CoA-reductasa, ya que bloquean de forma competitiva y parcial esta enzima, y con ello el paso limitante de la síntesis intracelular de colesterol. Actúan fundamentalmente a nivel hepático en uno de los primeros pasos de la síntesis de colesterol, y ello es debido a que poseen un anillo con analogías estructurales con el hidroximetilglutarilo, sustrato natural de la enzima, por la que tienen una afinidad miles de veces superior, bloqueándola competitivamente, de forma parcial, reversible y dosis-dependiente. Para aumentar su disponibilidad intracelular de colesterol, las células aumentan la producción de receptores para LDL, lo que aumenta la recogida de LDL circulantes, y por tanto disminuye la concentración de éstas últimas en plas-

ma. Las estatinas reducen de forma dosis-dependiente las concentraciones de triglicéridos totales por disminución de la producción hepática de las VLDL (69), y producen ligeros aumentos en el cHDL (5 a 10%), sin conocerse bien el mecanismo.

En la actualidad se dispone de las siguientes estatinas: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina y cerivastatina, pero hay más en estudio. La potencia hipolipemiante de las estatinas es variable. La dosis necesaria para reducir las concentraciones séricas de cLDL hasta un grado similar varían sustancialmente de unas estatinas a otras. En general la duplicación de la dosis no dobla la eficacia hipolipemiante sino que produce un descenso adicional aproximadamente de colesterol total de 5% y de colesterol LDL de 7% (tabla VIII). La disminución máxima de cLDL inducida por el tratamiento con estatinas fluctúa en un 24-60%.

Todas las estatinas reducen las concentraciones séricas de triglicéridos, produciendo el mayor efecto la atorvastatina (70) y la simvastatina (71). En general, cuanto mayor es la concentración sérica basal de triglicéridos, mayor es la disminución inducida por la terapia con estatinas (71). Las estatinas son útiles en el tratamiento de la hipertrigliceridemia moderada en pacientes con hiperlipe-

TABLA VIII. Eficacia comparativa de seis estatinas actuales

<i>Ceriva.</i>	<i>Atorva.</i>	<i>Dosis en mg</i>				<i>Total</i>	<i>Cambios % en colesterol</i>		
		<i>Simva.</i>	<i>Prava.</i>	<i>Lova.</i>	<i>Fluva.</i>		<i>LDL</i>	<i>HDL</i>	<i>EH> 3LSN</i>
0,2	5	10	20	20	40	22%	27%	7%	0,25%
0,4	10	20	40	40	80	27%	34%	7%	0,50%
0,8	20	40	80			32%	41%	7%	1%
	40	80				37%	48%	7%	2%
	80	160				42%	55%	7%	2%

EH> 3LSN: aumento de transaminasas > a 3 veces el límite superior de normalidad. Tomado de Roberts WC. Am J Cardiol 1997;79:106-107 y de Insull W Jr et al. J Int Med Res 2000;28:47-68.

mia familiar combinada, pero a menudo son insuficientes. Las estatinas no son eficaces en el tratamiento de pacientes con quilomicronemia.

Cada vez son más los mecanismos antiaterogénicos que se describen con esta clase de fármacos. Las estatinas mejoran la disfunción endotelial y la función vasomotora arterial (72, 73), efecto mediado por la activación de la síntesis de óxido nítrico endotelial (74, 75). El óxido nítrico evita que en condiciones normales se expresen las moléculas de adhesión celular a la superficie del endotelio y de otras células, a través del bloqueo de la expresión de NF-KB (76). Se ha visto que las estatinas son capaces de reducir la expresión de NF-KB (factor nuclear que pone en marcha la lectura de genes como MCP-1, factor tisular o algunas interleucinas) y por ello de MCP-1 (77) y de atenuar la exposición de factor tisular en placas inestables (78). Las estatinas reducen la concentración de las moléculas de adhesión al endotelio de distintas células implicadas en la inflamación, como monocitos o neutrófilos (79, 80). Las estatinas normalizan la hiperagregabilidad plaquetaria (66, 81, 82), las concentraciones de PAI-1 (83) (elemento que entorpece la fibrinólisis), y también reducen la síntesis endotelial de endotelina (potente agente vasoconstrictor endotelial) (74). En definitiva, las estatinas tendrían una serie de acciones antiinflamatorias, lo que explicaría que sean capaces de reducir la concentración plasmática de proteína C reactiva (84, 85), elemento al que últimamente se le está atribuyendo un gran valor de predicción precoz de eventos coronarios (86). Probablemente, estas acciones de las estatinas justifiquen la precocidad y la amplitud de su efecto en la estabilización de la placa inestable, además de explicar su eficacia en la reducción de los ictus isquémicos cerebro-vasculares en los estudios 4S, CARE, LIPID, y en los metaanálisis de los estudios con estatinas ya mencionados, a pesar de que la evidencia epidemiológica no demuestra relación directa entre colesterolemia y accidentes isquémicos cerebro-vasculares.

Por lo tanto, las estatinas estarán indicadas en el tratamiento de la mayor parte de tipos de hiperlipemia. La indicación clásica es la hipercolesterolemia familiar heterocigota o poligénica, en la primera está reducida la actividad del receptor de las LDL. La terapia con estatinas también está indicada en pacientes con hiperlipemia combinada o familiar, una enfermedad por alteración de la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos residuales, y la hiperlipemia de la diabetes y de la insuficiencia renal (87). En los ancianos predominan las hipercolesterolemias poligénicas frente a otras dislipemias primarias, lo cual permite con frecuencia el control con dosis bajas o medias de estatinas (88).

Más recientemente se ha asociado el uso de estatinas con una reducción en el riesgo de fractura de cadera en los ancianos (89). Las estatinas parecen tener una actividad osteoblástica, además de intervenir en el metabolismo óseo a través de la inhibición en la síntesis de mevalonato, precursor de la síntesis de colesterol. Por lo tanto,

este nuevo efecto de las estatinas en el anciano podría contribuir no sólo al control de la dislipemia, sino a reducir el riesgo de una patología tan frecuente como prevalente en las personas de la tercera edad como es la fractura de cadera.

En general, las estatinas son muy bien toleradas. Entre los efectos secundarios más frecuentemente relacionados con el consumo de estatinas se encuentran las molestias del tracto gastrointestinal y se limitan a dolor abdominal y flatulencia. También se ha descrito la aparición de cefalea, prurito o exantema cutáneo. Problemas más raros son la miopatía que viene definida por la presencia de dolor muscular con concentraciones séricas de creatinquinasa superiores a 1.000 U/l. Sin embargo, el aumento significativo en la creatín-fosfoquinasa (CK) es un hecho infrecuente durante el tratamiento con estatinas. Hasta ahora se venía recomendando determinaciones muy frecuentes de CK y transaminasas en el manejo de estos fármacos, pero poco a poco se ha ido viendo que bastarían uno o dos controles iniciales, y si son normales, repetirlos anualmente. La hepatotoxicidad se produce en un 1% de los pacientes tratados con dosis altas de estatinas, siendo incluso más rara la miotoxicidad. Tanto una como otra son más frecuentes en pacientes que están recibiendo fármacos metabolizados por los sistemas enzimáticos citocroma P 450. Cuando las estatinas se administran con ácido nicotínico o derivados del ácido fibrótico el riesgo de aparición de miopatía es del 1% (90), siendo mayor este riesgo en pacientes ancianos de complexión pequeña, con deterioro de la función renal (91).

Por lo tanto, el tratamiento hipolipemiante con estatinas reduce la concentración de colesterol total y de colesterol LDL, aumenta moderadamente el colesterol HDL, reduce moderadamente los triglicéridos, disminuye el riesgo cardiovascular, disminuye la incidencia de cardiopatía isquémica, disminuye la incidencia de ictus isquémico, disminuye la mortalidad total, y sus beneficios se extienden a mujeres y a mayores de 60 años.

Las resinas de intercambio iónico

Son agentes hipolipemiantes potentes, pero la frecuencia de sus efectos adversos, fundamentalmente gastrointestinales, justifican que su uso a largo plazo a dosis altas sea sólo discreto. Son compuestos insolubles en agua, no degradables por las enzimas digestivas, y no absorbibles en el tracto gastrointestinal, por lo que en teoría carecerían de toxicidad sistémica, a excepción de las consecuencias que pudieran derivarse de su efecto quelante de las sales biliares.

En cuanto a su mecanismo de acción, las resinas impiden la reabsorción de los ácidos biliares de origen hepático a nivel del intestino delgado, y así interrumpen su reciclaje entero-hepático. Para compensar su pérdida, el hígado aumenta la captación de colesterol plasmático unido a las LDL, lo que logra sintetizando un mayor número de

receptores hepáticos de LDL. Esto último descende las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL. En ese sentido, compartirían ese mecanismo de acción con las estatinas, ya que ambas, resinas y estatinas, producen un incremento en el número de receptores de LDL en la superficie de las células, fundamentalmente hepáticas, que es la víscera principalmente involucrada en el catabolismo de las LDL. Esto explica el efecto sinérgico que tienen las resinas con las estatinas, ya que las segundas bloquean el primer mecanismo de compensación puesto en marcha por las resinas: la estimulación de la HMG CoA reductasa. El incremento en la síntesis endógena de colesterol hepático que provocan las resinas, segundo mecanismo puesto en marcha por el hígado para compensar las pérdidas de colesterol en forma de ácidos biliares por vía enteral, aumenta la producción de VLDL, lo que conduce a una discreta elevación de los triglicéridos plasmáticos, que supondrá un problema en aquellos sujetos con una trigliceridemia basal elevada o límite.

Las principales resinas disponibles actualmente en el mercado español son colestiramina, filicol, una variedad de la primera, y colestipol. Las tomas se deben distribuir con las comidas principales, en dos o tres tomas diarias. Se recomienda su administración disueltos en zumos de fruta o agua. Es conveniente comenzar con dosis bajas (un sobre al día) e ir incrementando paulatinamente según la tolerancia del preparado. Puesto que los ácidos biliares son excretados al duodeno en respuesta a la ingesta de alimento, las resinas se deben administrar durante o inmediatamente después de las comidas. Su solubilidad es algo mejor en bebidas gaseosas.

El descenso en las cifras de colesterol es de alrededor de un 20%, a expensas del colesterol LDL (20-40%) para colestipol y colestiramina. El efecto hipocolesterolemizante de 4 g de colestiramina es equivalente a 5 g de colestipol y posiblemente a 3 g de filicol. Hay que recordar que el efecto es dosis dependiente, y se observan disminuciones de hasta un 15% con la dosis inicial de 5 g de colestipol tomado dos veces al día.

Se pueden utilizar en hipercolesterolemias puras, leves o moderadas, o incluso severas, aunque en estas últimas se aconseja su combinación con estatinas, lo que permite bajar la dosis, mejorando así su tolerancia. Está contraindicado su uso aislado en hipertrigliceridemias superiores a 400 mg/dl, estreñimiento severo y disbetalipoproteinemia, y relativamente si los triglicéridos están entre 200 y 400 mg/dl.

Sus efectos secundarios más frecuentes ocurren a nivel del tracto gastrointestinal: molestias abdominales, estreñimiento y en ocasiones diarrea, que pueden hacer necesario suspender el tratamiento o reducir la cantidad administrada por debajo de la dosis adecuada. Los efectos indeseables se pueden controlar o disminuir añadiendo temporalmente laxantes, alcalinos o reduciendo transitoriamente la dosis. La malabsorción de vitaminas liposolubles y folato es infrecuente y sólo ocurriría con la adminis-

tración de dosis altas. No se deben usar resinas en hipertrigliceridemias o hiperlipemias combinadas, ya que elevan las concentraciones de triglicéridos totales. A veces hay leves alteraciones transitorias de las enzimas hepáticas. Las resinas pueden dificultar la absorción de cualquier otro fármaco aniónico (warfarina, beta-bloqueantes, digoxina, tiroxina, etc.), por lo que se aconseja administrar cualquier medicación concomitante una hora antes de la administración de las resinas, o bien cuatro horas después.

Los fibratos o «derivados del ácido fibríco»

Son un grupo de fármacos derivados del ácido clorfenoxiisobutírico, con una estructura similar al clofibrato y se incluyen el fenofibrato, gemfibrozilo, bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, alufibrato y binifibrato. El gemfibrozilo ha demostrado que reduce la morbi-mortalidad coronaria a largo plazo en el estudio de Helsinki (6), y recientemente su eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares, a pesar de no modificar cLDL en personas con cLDL normal (48).

Sus mecanismos de acción no son bien conocidos. La reducción del colesterol plasmático lograda por los fibratos se debe principalmente a una disminución de las VLDL y de la IDL, y en grado variable, a un descenso de las LDL. El efecto sobre la LDL es aun más complejo y menos conocido. La concentración de cLDL disminuye en grado variable en aquellos casos de hiperlipemia mixta según el fibrato empleado, mientras que puede aumentar en hipertrigliceridemias primarias y en la disbetalipoproteinemia. Parece aceptarse que podrían estar mediados por la estimulación de la familia de receptores nucleares PPAR (92). Los fibratos estimulan el PPAR- α , por lo que se reduce la expresión de apo C-III, lo que favorecería la actividad lipoproteín-lipasa, favorecen la β -oxidación de los ácidos grasos, lo que disminuye la síntesis de triglicéridos, y por tanto de VLDL. Ese mismo estímulo PPAR- α aumenta la actividad de la lipoproteín lipasa endotelial en el tejido adiposo y en el músculo-esquelético (93, 94), efecto más importante de este grupo de fármacos, y aumenta la expresión de los genes de apo A-I y apo A-II (95, 96).

La composición de las lipoproteínas cambia con el tratamiento con fibratos. El tratamiento con fibratos en casos de hipercolesterolemia familiar y poligénica (97) y de hipertrigliceridemia (98) reduce la proporción de LDL pequeñas y densas. Las concentraciones de cHDL aumentan en aquellas hipertrigliceridemias e hipercolesterolemias tratadas con fibratos, seguramente como consecuencia de su efecto hipotrigliceridemiante.

En las hipertrigliceridemias aisladas los fibratos disminuyen las concentraciones de triglicéridos de un 27 a 77% según el fibrato empleado, en las hiperlipemias mixtas descienden las tasas de triglicéridos circulantes entre un 25 y 63%, y en los casos de hipercolesterolemia pura

su efecto hipotrigliceridemiante no suele sobrepasar el 30% (99).

El efecto hipocolesterolemiante varía dependiendo del fibrato; el fenofibrato y el bezafibrato tienen un efecto más marcado que el gemfibrozilo y el clofibrato en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria. Su efecto hipocolesterolemiante es moderado en el caso de las hipercolesterolemias puras, reduce el colesterol total entre un 16 y 23%. En el caso de las formas asociadas a hipertrigliceridemia, la disminución es menor, de un 10 a 21%, variando según el fibrato empleado (100).

Los fibratos son potentes hipotrigliceridemiante y en determinados casos, aceptables reductores de la colesterolemia, con escasos efectos colaterales. Están indicados como primera elección en las hipertrigliceridemias puras (excepto en la hiperquilomicronemia), y en hiperlipemias combinadas con predominio de la hipertrigliceridemia, como puede ser la disbetalipoproteinemia. Pueden asociarse con las estatinas para lograr alcanzar el objetivo terapéutico adecuado en determinadas hiperlipemias combinadas.

Los fibratos son por lo general bien tolerados y sus efectos adversos son raros. Pueden producirse interacciones medicamentosas con anticoagulantes orales y anti-diabéticos orales, por lo que se puede requerir el ajuste de dosis. Se recomiendan controles periódicos de la función hepática. Puesto que su eliminación es principalmente por vía renal, deberá tenerse especial atención en los pacientes con insuficiencia renal.

Terapia combinada

En algunos casos de dislipemia genética severa, como pueden ser la hipercolesterolemia familiar heterocigota y la hipercolesterolemia familiar combinada, o bien en aquellos casos en los que se requiera un objetivo terapéutico estricto, y si los consejos dietéticos y la monoterapia medicamentosa, no logran disminuir las cifras de colesterol a los rangos deseables puede ser necesaria la utilización de dos o más agentes hipolipemiantes. En estos casos, se suele prescribir un tratamiento combinado para obtener un buen control de los parámetros lipídicos. A ser posible, ambos fármacos deben tener mecanismos de acción complementarios. En aquellos casos no tan severos, se prefiere dar dosis bajas de cada medicamento que dar dosis altas de uno solo, disminuyendo de esta forma la frecuencia de reacciones adversas, y mejorando la relación costo-beneficio.

Las combinaciones más utilizadas son:

- Resinas e inhibidores de la HMGCoA reductasa.
- Inhibidores de la HMGCoA reductasa y fibratos.
- Resinas y fibratos.

Las resinas son el grupo de fármacos más comúnmente empleado en la tratamiento combinado. Tienen la ventaja, como se ha dicho anteriormente, de no absorberse en el tracto gastrointestinal, por lo que disminuye la posibilidad de interacción entre los fármacos y también la frecuencia de reacciones adversas. Prácticamente el único problema que presentan este grupo es la interferencia en la absorción intestinal de otros medicamentos, por lo cual deben ajustarse los intervalos de dosis de la medicación concomitante o asociada.

CONCLUSIONES

El riesgo absoluto de cardiopatía isquémica aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres, como resultado de la progresiva acumulación de aterosclerosis coronaria con la edad. De hecho, la mayoría de los nuevos casos de CI se observan por encima de los 65 años, sobre todo en la mujer. Dado que la edad avanzada se asocia con un riesgo absoluto alto de padecer CI las medidas de prevención primaria deberían ser altamente efectivas. La mayoría de los autores está de acuerdo en la realización de esfuerzos agresivos de prevención primaria en el grupo de edad de 65 a 75 años. Sin embargo, existe más discusión para el grupo de edad superior a los 75 años, fundamentalmente por la falta de datos disponibles, aunque hay ya estudios en marcha para responder a esta incógnita. La tendencia actual es la de desplazar los esfuerzos de prevención primaria también a dicha población. El abandono del tabaquismo es una medida que debe siempre recomendarse. Así mismo, el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica es firmemente recomendado ante la evidencia de su asociación con una elevada morbi-mortalidad cardiovascular en este grupo de pacientes. El uso de fármacos hipolipemiantes en los pacientes de edad avanzada es más discutido, aunque si la terapia se inició previamente, ésta debería continuar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health* 1957;47:4-23.
2. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling Project. *J Chronic Dis* 1978;31:201-306.
3. Álvarez Sala LA, De Oya M, Mata P, Gómez Gerique JA. Arteriosclerosis. En: Díaz Rubio M, Espinós D, eds. *Tratado de Medicina Interna*. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA; 1994. p. 431-46.
4. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol. Final mortality follow-up: report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1984;2:600-4.
5. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.
6. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinolmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary Prevention Trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors

- and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
7. Leren P. The Oslo diet-heart study. Eleven years report. *Circulation* 1970;42:935-42.
8. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.
9. Group of Physicians of the Newcastle upon Tyne Region. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. *BMJ* 1971;4:767-75.
10. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405-18.
11. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al, for the Coronary Drug Project Research Group. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55.
12. Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990;303:276-82.
13. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;323:1112-9.
14. Oliver MF. Might treatment of hypercholesterolemia increase non-cardiac mortality? *Lancet* 1991;337:1529-31.
15. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, prevention and treatment of high cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
16. 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.
17. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1700-7.
18. 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.
19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
20. Compliance and adverse event withdrawal: their impact on the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J* 1997;18:1718-24.
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
22. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al, for the AFCAPS/ TexCAPS Research Group. 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.
23. Graves EJ. Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1989. *Vital Health Stat* 1991;13:1-236.
24. Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999;353(Supl 2):S115-9.
25. Kannel WB, Gordon T. Cardiovascular risk factors in the aged: the Framingham Study. In: Haynes SG, Feinleib M, eds. *Proceedings of the Second Conference on the Epidemiology of Aging*. Bethesda (Maryland): National Institutes of Health; 1977. p. 65-89.
26. Moser M. The management of cardiovascular disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:S20-9.
27. Garber AM, Sox HC, Littenberg B. Screening asymptomatic adults for cardiac risk factors: the serum cholesterol level. *Ann Intern Med* 1989;110:622-39.
28. Benfante R, Reed D. Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly? *JAMA* 1990;263:393-6.
29. Barrett-Connor E, Suárez L, Khaw K, Criqui MH, Wingard DL. Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chronic Dis* 1984;37:903-8.
30. Gordon DJ, Rifkind BM. Treating high blood cholesterol in the older patient. *Am J Cardiol* 1989;63:48H-52H.
31. 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.
32. Rubin SM, Sidney S, Black DM, Browner WS, Hulley SB, Cummings SR. High blood cholesterol in elderly men and the excess risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1990;113:916-20.
33. Weverling Rijnburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-23.
34. Krumholz HM, Seeman TH, Merrill SS, Mendes de Leon C, Vaccarino V, Silverman DI, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994;272:1335-40.
35. Zimetbaum P, Frishman WH, Ooi WL, Derman MP, Aronson M, Gidez U, et al. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of cardiovascular disease in the very elderly. The Bronx Aging Study. *Arterioscler Thromb* 1992;12:416-23.
36. Hulley SB, Newman TB. Cholesterol in the elderly. Is it important? *JAMA* 1994;272:1372-4.
37. Aronow WS, Herzig AH, Etienne F, D'Alba P, Ronquillo J. 41-month follow-up of risk factors correlated with new coronary events in 708 elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:501-6.
38. 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.
39. Behar S, Graff E, Reicher-Reiss H, Boyko V, Benderly M, Shotan A, et al. Low total cholesterol is associated with high total mortality in patients with coronary heart disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Eur Heart J* 1997;18:52-9.
40. Sherwin RW, Wentworth DN, Cutler JA, Hulley SB, Kuller LH, Stamler J. Serum cholesterol levels and cancer mortality in 361,662 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1987;257:943-8.
41. Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, et al. Serum cholesterol and cancer mortality in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:870-83.
42. Jacobs DR, Muldoon MF, Pastan L. Invited commentary: low blood cholesterol, nonillness mortality, and other nonatherosclerotic disease mortality: a search for causes and confounders. *Am J Epidemiol* 1995;141:518-22.
43. Iribarren C, Reed DM, Chen R, Yano K, Dwyer JH. Low serum cholesterol and mortality. Which is the cause and which is the effect? *Circulation* 1995;92:2396-403.
44. Garrido JA. Manejo de la dislipemia en ancianos y mujeres. En: De Oya M, Garcés C, eds. *Enfermedades cardiovasculares. Nutrición, genética y epidemiología*. Madrid: Doyma SA; 2000. p. 71-84.
45. MRC/ BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999;20:725-41.
46. 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.
47. Lewis SJ, Sacks F, Braunwald E. Cholesterol lowering in older patients. *Ann Intern Med* 1999;131:155-6.
48. Rubins HB, Robbins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Blam MB, et al, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Interven-

- tion Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
49. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2000;132:780-7.
50. Graham JD, Corso PS, Morris JM, Segui-Gómez M, Weinstein MC. Evaluating the cost-effectiveness of clinical and public health measures. *Annu Rev Public Health* 1998;19:125-52.
51. Grover SA, Coupal L, Paquet S, Zowall H. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the secondary prevention of cardiovascular disease: forecasting the incremental benefits of preventing coronary and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 1999;159:593-600.
52. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost-effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *N Engl J Med* 1996;336:332-6.
53. Helgason CM, Wolf PA. American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke. *Circulation* 2001;96:701-7.
54. Wolf PA, Kannel J. Current status of risk factors for stroke. *Neurol Clin* 1983;1:317-43.
55. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-500.
56. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *Br Med J* 1994;309:11-5.
57. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;1647-53.
58. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JM, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with Pravastatin. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. The Care Investigators. *Circulation* 1999;99:216-23.
59. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997;28:946-50.
60. Hebert PR, Gaziano JM, Hennekens CH. An overview of trials of cholesterol lowering and risk of stroke. *Arch Intern Med* 1995;155:50-5.
61. Marta-Moreno J, Echeandia C, Oliveros-Cid A, Figuerola A, Mola S. Estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), colesterol e ictus. *Rev Neuro* 1998;27:827-30.
62. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al. Reduction of Stroke Events With Pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387-92.
63. Crouse JR, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trial data. *Atherosclerosis* 1998;138:24.
64. Dyker AG, Weir CJ, Lees KR. Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study. *Br Med J* 1997;314:1584-8.
65. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 1982;13:62-73.
66. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.
67. Moser M. Physiological differences in the elderly. Are they clinically important? *Eur Heart J* 1988;9(Supl D):55-61.
68. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994;6:62-102.
69. Huff MV, Burnett JR. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and hepatic apolipoprotein B secretion. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:138-45.
70. Le NA, Innis-Whitehouse W, Li X, Bakker-Arkema R, Black D, Brown WV. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000;49:167-77.
71. Davidson MH, Stein EA, Hunninghake DB, Ose L, Dujovne CA, Insull W, et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: worldwide long-term experience in patients with hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:253-62.
72. O'Driscoll G, Green D, Taylor FR. Simvastatin, an HMG coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95:1126-31.
73. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RE-CIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33.
74. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, et al. Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998;101:2711-9.
75. Kaesemeyer WH, Caldwell FB, Huang J, Caldwell RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:234-41.
76. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-8.
77. Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Tuñón J, Ortega L, Pérez F, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:2057-64.
78. Colli S, Bigni S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E. Statins inhibit tissue factor in cultured human macrophages: a novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:265-72.
79. Hackman A, Abe Y, Insull W Jr, Pownall H, Smith L, Dunn K, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996;93:1334-8.
80. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol* 1996;18:669-75.
81. Kaczmarek D, Hohlfeld T, Wambach G, Schror K. The actions of lovastatin on platelet function and platelet eicosanoid receptors in type II hypercholesterolemia. A double-blind, placebo-controlled, prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:451-7.
82. Szczeklik A, Musial J, Undas A, Gajewski P, Góra P, Swadzba J, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effect of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1286-93.
83. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1294-304.
84. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentrations of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-235.

85. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353: 118-9.
86. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
87. Vega GL, Grundy SM. Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipemia: effects on lipoprotein metabolism. *Kidney Int* 1988;33:1160-8. .
88. Garrido J, Pía G, González-Moraleja J, Sesma P. Indicaciones del tratamiento hipolipemiente en el anciano: experiencia de una unidad de lípidos y revisión de la literatura. *Ann Med Intern* 1998;15:305-10.
89. Wang DS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283:3216.
90. Illingworth DR, Tobert JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994;16:366-85.
91. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71-5.
92. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996;37:907-25.
93. Kloer HU, Luley C, Wang CS. Fenofibrate treatment in type II hyperlipoproteinemia: effects on lipoprotein lipids, apolipoproteins, LCAT, cholesterol ester transfer and post-heparin lipases. *Atherosclerosis* 1987;59: 213-21.
94. Vessby B, Lithell H, Ledermann H. Elevated lipoprotein-lipase activity in skeletal muscle tissue during treatment of hypertriglyceridemic patients with bezafibrate. *Atherosclerosis* 1982;44:113-8.
95. Vu Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741-50.
96. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088-93.
97. Tikkanen MJ. Fibric acid derivatives. *Curr Opin Lipidol* 1992;3:29-33.
98. Tsai Y, Yuan J, Hunninghake DB. Effect of gemfibrozil on composition of lipoproteins and distribution of LDL sub-species. *Atherosclerosis* 1992; 95:35-42.
99. Alonso R, Álvarez Sala LA, De Oya M. Hiperlipidemia. Tratamiento actual. En: Iñiguez A, ed. Tratado de terapéutica cardiológica. Madrid: ELA; 1995. p. 17-37.
100. Illingworth DR. An overview of lipid-lowering drugs. *Drugs* 1998;36: 63-71.
101. Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in the elderly: to treat or not to treat? *Am J Med* 1999;107:51S-3S.
102. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Cardiología. Evidencias clínico-experimentales y recomendaciones para el tratamiento de la hiperlipemia en los pacientes con cardiopatía isquémica. Documento Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y la Sociedad Española de Cardiología. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994;6: 103-11.