

Actualización Médica Periódica

Número 116

www.ampmd.com

Enero 2011

TÓPICOS EN ATENCIÓN PRIMARIA
Dr. José Agustín Arguedas Quesada

LA DISLIPIDEMIA EN EL ADULTO MAYOR

Introducción

La dislipidemia constituye uno de los factores de riesgo cardiovascular más sólidamente establecidos. Aún más, múltiples evidencias indican que la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL con fármacos, especialmente con estatinas, es eficaz para reducir las tasas de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los beneficios obtenidos con ese tipo de terapia aumentan de manera directa al aumentar el riesgo de los pacientes tratados.

La edad avanzada, por su parte, es otro factor de riesgo bien establecido. Debido a que la combinación de factores en un mismo paciente aumenta el riesgo de manera exponencial, la presencia de dislipidemia en un adulto mayor supone un riesgo mayor que el esperado en un sujeto más joven. Ante ese panorama, los beneficios teóricos del tratamiento hipolipemiente en el adulto mayor deberían ser aún más grandes que en la población general. Sin embargo, existen diversos factores que han incidido en que en la práctica médica contemporánea muchas veces se omita el uso de ese tipo de fármacos en ese importante grupo de la población. El objetivo es revisar los argumentos que puedan ayudar al médico tratante a abordar de manera apropiada este frecuente problema clínico.

Definición del problema

La interpretación epidemiológica del riesgo asociado a los niveles plasmáticos de lípidos en el adulto mayor ha planteado varias consideraciones diferentes a los demás grupos etarios. Por un lado, es característico que en las poblaciones de adultos los niveles promedios de colesterol aumenten con la edad, pero luego se estabilizan entre los 50 y los 60 años en los hombres, y entre los 60 y los 70 años en las mujeres, para posteriormente decaer. Por otro lado, en los adultos mayores la relación entre los niveles lipídicos y los eventos cardiovasculares no es continua y directa, sino que tiene una morfología semejante a una U, ya que varios estudios han detectado un aumento en la mortalidad total y en la mortalidad por causas cardiovasculares en los grupos de adultos mayores que tienen tanto los niveles más altos como los más bajos de colesterol total y LDL.

Se han propuesto diversos argumentos para tratar de explicar esa aparente paradoja con otros grupos de la población. Una razón podría ser la mortalidad temprana de los sujetos con niveles

más elevados de colesterol. Otro factor podría ser que a mayor edad hay un aumento en la incidencia de enfermedades crónicas debilitantes, incluyendo a la insuficiencia cardiaca y el cáncer, entre otras, que pueden ser responsables de la reducción de las concentraciones de colesterol; en esas condiciones conviene aclarar que los estudios que han ajustado por otros marcadores del estado nutricional han confirmado la persistencia de la relación entre el colesterol total y el riesgo cardiovascular en este grupo etario.

El panorama se complica más porque, como es frecuente, los adultos mayores han sido excluidos o han estado sub-representados en varios de los grandes estudios que han evaluado la eficacia de los hipolipemiantes para reducir los eventos cardiovasculares; los datos son especialmente escasos en los individuos mayores de 75 años.

Finalmente, por tratarse de un grupo que es en términos generales más lábil, es frecuente que exista temor a las interacciones medicamentosas y a los efectos adversos de los fármacos. Por lo tanto, las dudas sobre la eficacia y la seguridad pueden ser responsables de la subutilización de estos importantes recursos terapéuticos, lo que podría limitar los beneficios potenciales en muchos pacientes.

Evidencias de estudios controlados y aleatorizados que han evaluado la eficacia de los fármacos hipolipemiantes en los adultos mayores

PROSPER fue un estudio especialmente importante en este contexto, ya que la población incluida de más de 5800 participantes sólo incluyó a sujetos entre 70 y 82 años. Se trataba de pacientes en prevención secundaria de la enfermedad vascular o en prevención primaria con factores de riesgo; los sujetos fueron distribuidos de manera aleatoria a recibir tratamiento con 40 mg diarios de pravastatina o placebo. El resultado primario a evaluar era la combinación de muerte por causas coronarias, infarto de miocardio no fatal y accidente vascular cerebral fatal y no fatal. Después de un seguimiento promedio de más de 3 años, se observó una reducción del riesgo de sufrir el resultado primario en el grupo tratado con pravastatina; el beneficio ocurrió tanto en los casos de prevención secundaria como en los de prevención primaria, y se debió a una reducción en la mortalidad coronaria y en el infarto de miocardio no fatal, no así en los eventos cerebrovasculares.

Otras evidencias obtenidas de los estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de las estatinas en este grupo etario provienen del análisis de subgrupos. A pesar de las limitaciones conocidas para ese tipo de investigaciones, es importante mencionar que los resultados han sido muy consistentes en mostrar que, cuando está indicada, la terapia con estatinas aporta beneficios en los adultos mayores; las drogas usadas en esos estudios fueron simvastatina, pravastatina, lovastatina y atorvastatina.

En el cuadro 1 se menciona los resultados y el análisis de los subgrupos de adultos mayores incluidos en algunos de los principales estudios con estatinas. Como era de esperarse, los beneficios han sido cuantitativamente mayores en los estudios de prevención secundaria; un meta-análisis que incluyó a casi 20.000 pacientes entre 65 y 82 años en prevención secundaria mostró que las estatinas eran eficaces para reducir el riesgo de mortalidad total, mortalidad por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal y accidente vascular cerebral.

Un dato de especial relevancia es que en varios estudios la reducción absoluta de los eventos cardiovasculares fue mayor en los adultos de más de 65 años en comparación con los pacientes más jóvenes, lo que significa que el número de pacientes que se necesita tratar para prevenir un evento es menor en los adultos mayores.

Cuadro 1. Resumen de evidencias de estudios clínicos controlados y aleatorizados que han evaluado la eficacia de las estatinas en los adultos mayores

Estudio	Comentarios asociados al uso de las estatinas
4S	Estudio de prevención secundaria El análisis de subgrupos en pacientes entre 65 y 70 años reveló: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la mortalidad total - Reducción de la mortalidad por causas cardiovasculares - La reducción absoluta en la mortalidad total y cardiovascular fue mayor en > 65 años que en menores de esa edad
HPS	Estudio en prevención secundaria de pacientes hasta 79 años El análisis de subgrupos en > 65 mostró: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la mortalidad total y de la mortalidad coronaria - Reducción en la incidencia de accidente vascular cerebral, infarto de miocardio y procedimientos de revascularización - Reducción de los eventos vasculares mayores en > 70 años
CARE	Estudio de prevención secundaria El análisis de subgrupos en pacientes entre 65 y 75 años reveló: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la mortalidad coronaria - Reducción de la incidencia de eventos coronarios mayores y de accidente vascular cerebral
LIPID	Estudio de prevención secundaria El análisis de subgrupos en pacientes entre 65 y 75 años reveló: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la mortalidad total - Reducción de la incidencia de infarto de miocardio no fatal
AFCAPS/TexCAPS	Estudio de prevención primaria El análisis de subgrupos en pacientes > 65 reveló: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción del riesgo de un primer evento coronario mayor
PROSPER	Estudio de prevención primaria y secundaria en pacientes entre 70 y 82 años que reveló: <ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la mortalidad coronaria - Reducción de la incidencia de infarto de miocardio no fatal
MIRACL	Estudio de tratamiento hipolipemiante intenso en pacientes con síndrome coronario agudo En comparación con los pacientes más jóvenes, la reducción en el evento primario en los adultos mayores fue menor en términos relativos, pero similar en números absolutos
PROVE-IT TIMI 22	Estudio de tratamiento hipolipemiante intenso en pacientes con síndrome coronario agudo En comparación con los pacientes más jóvenes, hubo una mayor reducción absoluta del evento primario en los adultos mayores
TNT	Estudio de tratamiento hipolipemiante intenso en prevención secundaria En comparación con los pacientes más jóvenes, la reducción absoluta en el evento primario fue similar en los adultos mayores

Las evidencias provenientes de estudios clínicos controlados y aleatorizados para prevenir eventos vasculares en los adultos mayores con otros fármacos hipolipemiantes son escasas. El uso de niacina o de la combinación de estatina y ezetimiba ha conseguido mejoras en el

perfil de lípidos, pero no se cuenta aún con evidencias en la prevención de los eventos clínicos. Los análisis de subgrupos con el uso de fibratos en los estudios FIELD y ACCORD no han mostrado beneficios en la prevención de los eventos vasculares en los adultos mayores.

La seguridad del tratamiento hipolipemiante

Al igual que con la eficacia, la mayor parte de la información sobre seguridad en los adultos mayores se refiere al uso de las estatinas. Aunque estos fármacos son en general bastante bien tolerados, la incidencia de efectos adversos reportada en los estudios clínicos controlados ha sido frecuentemente mayor en los individuos de más edad.

Los porcentajes de efectos adversos varían según el fármaco y la dosis usada. Las cifras más altas reportadas con dosis altas de estatinas en los adultos mayores han sido alrededor de 8% de casos con algún efecto adverso, y un poco más de 4% de suspensión del tratamiento debido a dichos efectos adversos. En comparación con los pacientes más jóvenes, el aumento se debe principalmente a una mayor frecuencia de alteraciones en las enzimas hepáticas, y, por lo general, sin diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos en el músculo esquelético.

Las interacciones medicamentosas también pueden ser responsables del aumento en la incidencia de los efectos adversos. Un ejemplo bien conocido es la combinación de estatinas con gemfibrozil. Además, los inhibidores del citocromo CYP3A4, tales como amiodarona, macrólidos, azoles, verapamil, diltiazem y el jugo de la toronja, pueden también incrementar los niveles sanguíneos de lovastatina, simvastatina y atorvastatina; ese problema no ocurre con pravastatina ni con rosuvastatina.

El análisis en los mayores de 65 años ha mostrado que agregar ezetimiba al tratamiento con una estatina se ha asociado con una mayor frecuencia de abandono del tratamiento debido a efectos adversos, aunque sin diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos serios.

Conclusión

A pesar de algunas diferencias en los datos epidemiológicos con el resto de la población, la dislipidemia en los adultos mayores, básicamente el aumento del colesterol LDL y del colesterol total, es un factor de riesgo para sufrir enfermedad cardiovascular.

Al igual que en los adultos más jóvenes, en los adultos mayores deben descartarse y tratarse las causas secundarias de dislipidemia. Además, el manejo debe ser global, incluyendo un estilo de vida saludable y el control de otros factores de riesgo presentes.

Las guías de manejo clínico no hacen recomendaciones especiales en los adultos mayores sobre las cifras meta de colesterol LDL que debe tratar de alcanzarse, ya que se aplican las mismas que en la población general.

Debe agregarse tratamiento farmacológico con una estatina en los adultos mayores cuando las medidas generales no sean suficientes para alcanzar las cifras meta de colesterol LDL en los individuos que no han tenido manifestaciones clínicas de la enfermedad aterosclerótica vascular, y en todos los casos de prevención secundaria que no tengan contraindicaciones.

Las evidencias disponibles obtenidas de estudios clínicos controlados y aleatorizados indican que la terapia con estatinas reduce los eventos vasculares. A juzgar por el número de pacientes que se necesita tratar para prevenir un evento, la magnitud del beneficio es mayor, a nivel individual y grupal, en los adultos mayores en comparación con los sujetos más jóvenes.

La terapia combinada con ezetimiba o con fenofibrato se justifica cuando el paciente no ha alcanzado las metas de colesterol LDL con monoterapia, o cuando la hipercolesterolemia se acompañe de hipertrigliceridemia, respectivamente.

El hecho de que los adultos mayores tengan una mayor incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento no debe ser razón para no administrarlo, sino que debe vigilarse por la posible aparición de los mismos y evitar potenciales interacciones que puedan aumentar el riesgo.

Bibliografía complementaria

1. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;40:1777-85.
2. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-61.
3. Dornbrook-Lavender KA, Roth MT, Pieper JA. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003;37:1867-76.
4. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *JAMA* 2004;291:1864-70.
5. Lipka L, Sager P, Strony J, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. *Drugs Aging* 2004;21:1025-32.
6. Maroo BP, Lavie CJ, Milani RV. Efficacy and safety of intensive statin therapy in the elderly. *Am J Geriat Cardiol* 2008;17:108-13.
7. Nair AP, Darrow B. Lipid management in the geriatric patient. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009;38:185-206.
8. Sheperd J. Monotherapy vs combination therapy for dyslipidemia in the elderly. *Am J Geriat Cardiol* 2008;17:108-13.
9. Sheperd J, Blaw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
10. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1-9.

Palabras claves

endocrinología geriatría lípidos dislipidemia hipercolesterolemia adulto mayor estatinas lovastatina pravastatina simvastatina atorvastatina rosuvastatina ezetimiba niacina fibratos gemfibrozil fenofibrato PROSPER

Autoevaluación

1. El siguiente estudio con estatinas incluyó únicamente a adultos mayores:
 - a. 4S
 - b. HPS
 - c. PROSPER
 - d. CARDS
 - e. ninguna es correcta

2. El uso de estatinas en los adultos mayores se ha asociado con:
- Reducción de la mortalidad total
 - Reducción de la mortalidad por causas coronarias
 - Reducción de la incidencia de infarto de miocardio
 - Reducción de la incidencia de eventos vasculares mayores
 - Todas son correctas
3. Se ha detectado una mayor incidencia de efectos adversos asociados el uso de estatinas en los adultos mayores en comparación con los pacientes más jóvenes. Ese aumento es debido principalmente a:
- Elevación de las aminotransferasas
 - Demencia
 - Efectos adversos en el músculo esquelético
 - Necrosis tubular aguda
 - Ninguna es correcta
4. Entre las siguientes estatinas, la que tiene menos problemas de interacciones medicamentosas mediadas por el citocromo CYP3A4 es:
- Lovastatina
 - Rosuvastatina
 - Simvastatina
 - Atorvastatina
 - Todas son similares
5. Además de las estatinas, se ha demostrado que el siguiente fármaco también es eficaz para reducir los eventos vasculares en los adultos mayores:
- Gemfibrozil
 - Ezetimiba
 - Niacina
 - Fenofibrato
 - Ninguna es correcta

Respuestas correctas

- c
- e
- a
- b
- e