



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

HIPERLIPIDEMIAS EN EL PACIENTE MAYOR CON DIABETES

Solicitada acreditación a
la Comisión de Formación
Continuada de las
Profesiones Sanitarias de la
Comunidad de Madrid-SNS



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

HIPERLIPIDEMIAS EN EL PACIENTE MAYOR CON DIABETES

COORDINACIÓN

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

Especialista en Geriatria. Director del Servicio de Geriatria del Hospital Quirón de Málaga. Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología

AUTORES

DRA. MARTA ALCARAZ BORRAJO

Doctora en Farmacia. Subdirección General de Farmacia. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

DR. FEDERICO MIGUEL CUESTA TRIANA

Especialista en Geriatria. Servicio de Geriatria del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

DR. PEDRO GIL GREGORIO

Especialista en Geriatria. Jefe de Servicio de Geriatria del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

DRA. LARA GUARDADO FUENTES

Especialista en Geriatria. Servicio de Geriatria del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

DR. JOSÉ GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ

Especialista en Geriatria. Servicio de Geriatria del Hospital Monte Naranco. Asturias

DR. DOMINGO RUIZ HIDALGO

Especialista en Geriatria. Jefe de Servicio de Geriatria del Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona



Test de evaluación para acreditación

Para realizar el test de evaluación y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a

www.segg.es/hiperlipidemias

Disponibile a partir del día 27 de junio de 2016.

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es • segg@segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-398-8
Depósito Legal: M-18664-2016

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

JUSTIFICACIÓN A LA EDICIÓN

La Guía de Buena Práctica Clínica de la SEGG sobre hiperlipidemias en el paciente mayor con diabetes actualiza el conocimiento sobre la hipercolesterolemia en los pacientes mayores con diabetes, incorporando los últimos avances en las técnicas diagnósticas y en el abordaje integral terapéutico, siguiendo las *guidelines* internacionales y con el objetivo de que ayude al médico en la toma de decisiones en su práctica diaria.

Esta “Guía de Buena Práctica Clínica sobre Hiperlipidemias en el Paciente Mayor con Diabetes” servirá también de base para la realización de un curso *on-line*.

Este curso *on-line* sobre “Actualización en el manejo de las Hiperlipidemias en el paciente mayor diabético” tendrá una duración equivalente a 20 horas lectivas y estará alojado en el sitio web www.segg.es/hiperlipidemias.

El curso estará acreditado por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS.

Para obtener la acreditación correspondiente se deberá responder correctamente al 80% de las preguntas tipo test que estarán alojadas en el sitio web anteriormente mencionado.

El curso podrá realizarse desde el 27 de junio de 2016 hasta el 30 de marzo de 2017.

ÍNDICE

PRÓLOGO	7
<i>Dr. José Antonio López Trigo</i>	
LA HIPERCOLESTEROLEMIA COMO FACTOR DE RIESGO EN EL PACIENTE MAYOR	9
<i>Dr. Pedro Gil Gregorio</i>	
DIABETES MELLITUS EN EL ANCIANO: FISIOPATOLOGÍA Y PREVALENCIA	19
<i>Dra. Lara Guardado Fuentes Dr. Federico Miguel Cuesta Triana</i>	
EVIDENCIAS DE LA RELACIÓN ENTRE HIPERCOLESTEROLEMIA, DIABETES MELLITUS Y PATOLOGÍA VASCULAR	27
<i>Dr. José Gutiérrez Rodríguez</i>	
INTERVENCIÓN Y MANEJO DEL PACIENTE MAYOR DIABÉTICO CON HIPERCOLESTEROLEMIA	37
<i>Dr. Domingo Ruiz Hidalgo</i>	
PRESCRIPCIÓN Y USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS. REACCIONES ADVERSAS. INTERACCIONES. ADHERENCIA	47
<i>Dra. Marta Alcaraz Borrajo</i>	



PRÓLOGO

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

En las últimas décadas venimos asistiendo a cambios importantes en los determinantes de salud, de calidad de vida e incluso de mortalidad de la población. La mejora en el control de muchas enfermedades, como las transmisibles, la desaparición o, al menos, la atenuación de los procesos carenciales y los éxitos en la detección precoz y manejo terapéutico del cáncer, junto con el aumento de expectativas de vida de la población, hacen que los procesos degenerativos y, sobre todo, los relacionados con las enfermedades vasculares hayan adquirido un papel determinante en los condicionantes de salud y en la mortalidad.

A medida que aumenta la edad media de las poblaciones, más impacto tienen los hábitos de vida no saludables y sus consecuencias en la salud. En efecto, los factores ligados a cómo vivimos influyen en cómo enfermamos. Obesidad, sedentarismo, tabaquismo, dislipemia, hipertensión y diabetes son los procesos que condicionan, más frecuentemente, los riesgos y procesos vasculares. Precisamente sobre dos de ellos, hiperlipidemias y

diabetes, versa esta *Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatria* de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.

A lo largo de las siguientes páginas se nos ofrece un análisis riguroso y de eminente carácter práctico sobre factores de riesgo vascular, su impacto en la salud, el papel del colesterol y de la diabetes mellitus, la relación entre ambos y cómo se traduce en patología vascular, y, por último, el manejo no farmacológico y farmacológico de ambas condiciones cuando aparecen juntas en personas mayores y las peculiaridades de la farmacología geriátrica en el abordaje de estos desórdenes.

Las actitudes nihilistas basadas en que, a ciertas edades y con perspectivas vitales temporales reducidas, los niveles elevados de grasas en sangre no tendrían elevada repercusión sobre la salud, han sido desactivadas por el hecho demográfico. El aumento de la longevidad ofrece más tiempo a los factores de riesgo vascular para producir enfermedad, para complicar enfermedades existentes y, en definitiva, reducir el marcador esencial del buen estado

de salud de las personas mayores: la capacidad funcional. Habrá muy pocas situaciones para no tratar aquellos casos de dislipemia en personas mayores, especialmente si acumulan más factores de riesgo vascular, enfermedades vasculares o secuelas de las mismas.

Esas “malas compañías” a las que se refiriera De Fronzo en relación a la asociación de diabetes con otros factores de riesgo vascular son en muchas ocasiones responsables de las situaciones de pérdida de autonomía y de la aparición de dependencia en las personas mayores.

La especial complejidad del paciente mayor, diabético y con hiperlipidemia centra el trabajo desarrollado en esta guía, en la que podremos encontrar desde particularidades etiopatogénicas, como la especial estructura de las moléculas de colesterol en personas diabéticas, hasta la forma adecuada de hacer el manejo farmacológico. Manejo basado en hechos como la comorbilidad, la polifarmacia, las modificaciones que el envejecimiento puede inducir en

cuanto a farmacocinética o farmacodinámica, la mayor facilidad para que se presenten acontecimientos adversos en los tratamientos o sobre la idoneidad de los fármacos que utilizamos.

Los autores, con un trabajo serio, riguroso y muy directo, merecen el reconocimiento y el agradecimiento de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Su labor, a buen seguro, nos ayudará a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Agradecemos a Laboratorios Esteve su colaboración, que ha hecho posible la edición y distribución de esta *Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatria*. Muchas gracias por estar, como siempre, al lado de nuestra Sociedad.

A nuestros lectores, un especial agradecimiento por su confianza y la buena acogida que vienen dando a todos los títulos de esta, ya extensa, colección de guías y desearles que les resulte de utilidad, deseo que ha impulsado a los autores en su trabajo y a nuestra Sociedad en el desarrollo de sus actividades y publicaciones.

LA HIPERCOLESTEROLEMIA COMO FACTOR DE RIESGO EN EL PACIENTE MAYOR

DR. PEDRO GIL GREGORIO

Las enfermedades crónicas se incrementan con el envejecimiento. El 85% de las personas mayores de 75 años presentan al menos una condición crónica. Edad y cronicidad están frecuentemente relacionadas con la multimorbilidad, que se asocia a un aumento de la mortalidad, a una disminución de la capacidad funcional y a una peor calidad de vida (1).

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados y causan más del 45% de todos los fallecimientos en personas mayores de 65 años. La mayor carga de morbi-mortalidad coronaria y cerebrovascular se produce en individuos de edad avanzada. Además, las enfermedades cardiovasculares son causa importante de deterioro funcional y/o cognitivo, y, por ello, generadoras de dependencia (2, 3).

Dislipemia, más específicamente hipercolesterolemia, es, junto a hipertensión, tabaco, diabetes y obesidad, uno de los factores de riesgo para todos los grupos de edad, pero sobre todo para la población anciana (4). Los estudios epidemiológicos han observado que los niveles de co-

lesterol plasmático ascienden desde la pubertad hasta los 55 años en los hombres y a los 65 años en las mujeres, para luego ir descendiendo paulatinamente. No obstante, en los países occidentales existe una alta prevalencia de hipercolesterolemia en edades avanzadas. En países industrializados, el 25% y de los hombres y el 42% de las mujeres mayores de 65 años presentan unos niveles de colesterol plasmático superior a 240 mg/dl. En España, unos niveles de LDL-colesterol superiores a 130 mg/dl están presentes en el 56% de los hombres y en el 69% de las mujeres mayores de 65 años (5).

■ ENVEJECIMIENTO Y DISLIPEMIA

El envejecimiento está asociado con disfunciones corporales múltiples y sistémicas y se acompaña de alteraciones en el metabolismo lipídico y estados de inflamación crónica, que todo ello puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis.

Los niveles plasmáticos de colesterol se incrementan con la edad. Los mecanismos responsables de esta aso-

ciación no han sido bien explicados, aunque se han establecido una serie hipótesis que se exponen a continuación (6).

MODIFICACIONES EN EL ENDOTELIO SINUSOIDAL HEPÁTICO

Los cambios producidos a nivel del endotelio sinusoidal han sido catalogados como pseudocapilarización. Este fenómeno puede deteriorar la captación hepática de lipoproteínas, lo cual contribuye a los cambios vasculares edad-dependientes. Se conoce cómo las células endoteliales sinusoidales hepáticas juegan un papel crucial en la eliminación de macromoléculas tipo productos finales de glicación, LDL modificadas y otros productos procedentes de la matriz extracelular. Algunos de esos productos tienen un importante papel en enfermedades asociadas al envejecimiento. Finalmente, se observa una reducción del flujo sanguíneo hepático, con la consecuencia de una disminución del aclaramiento de muchos sustratos, sobre todo de los que tienen una alta extracción hepática (7).

CAMBIOS EN LA LIPEMIA POSPRANDIAL

El incremento en la lipemia posprandial que se observa de forma típica en ancianos ha surgido como un factor de riesgo cardiovascular importante. Varias son las explica-

ciones para este hecho, como son el retraso en el vaciamiento gástrico, cambios en la absorción intestinal y, sobre todo, disminución de los niveles de lipoproteína lipasa.

RESISTENCIA A INSULINA

Se conoce que la grasa en el anciano se acumula sobre todo a nivel abdominal (adiposidad visceral). Esto conlleva una resistencia del tejido adiposo al efecto antilipolítico de la insulina y la incapacidad de los adipocitos para reciclar los ácidos grasos libres circulantes a través de la reesterificación. La función endocrina del tejido adiposo, sobre todo grasa visceral, lleva a un incremento en la secreción de citoquinas, que construyen un estado proinflamatorio que interfiere con la actividad de la insulina.

Los incrementos de los niveles sanguíneos de los ácidos grasos conlleva hiperinsulinemia y resistencia a insulina y un flujo de ácidos grasos desde el tejido adiposo al hígado que origina gluconeogénesis e incremento en la producción de VLDL y LDL (8).

DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

El envejecimiento se caracteriza por una respuesta de GH bloqueada ante varios estímulos, como los altos niveles de ácidos grasos libres, o a la liberación de somatocrina (GHRH). La hormona de crecimiento tiene un papel importante

en la homeostasis del colesterol a través de la regulación de la expresión de los receptores hepáticos de LDL y controlando la actividad de la 7-alfa-hidroxilasa de colesterol. En líneas generales, la disminución de niveles de GH se puede asociar a la presencia de hipercolesterolemia. No obstante, la mayoría de estudios se ha realizado en modelos animales y, por lo tanto, no se puede hacer extensivo al humano.

DESCENSO DE NIVELES DE ANDRÓGENOS EN HOMBRES

Las hormonas sexuales pueden regular el metabolismo de las lipoproteínas y, en consecuencia, influir en el desarrollo de enfermedad vascular. Los andrógenos tienen una influencia negativa y los estrógenos positivas en el perfil lipídico. Los niveles bajos de testosterona en varones se asocian a un perfil lipídico aterogénico. Se ha encontrado asociación entre niveles bajos de testosterona con niveles elevados de colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y glucemia posprandial (9), aunque el mecanismo no ha sido bien establecido.

■ FACTOR DE RIESGO

Estudios epidemiológicos consistentes han mostrado que el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular se incrementa con la edad y en ambos sexos y, en consecuencia, la edad avanzada es

uno de los factores predictores de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y, además, con peor pronóstico.

La estimación del riesgo vascular en el anciano requiere una evaluación integral que incluya otras consideraciones, como la capacidad funcional, el estado cognitivo y la esperanza de vida (10). Entre los diversos instrumentos utilizados, la tabla SCORE puede ser recomendada, sin embargo, en las personas mayores de 65 años puede infravalorar el riesgo (11). La adaptación de la escala de Framingham aumenta la sección de edad hasta los 79 años, en consecuencia, no valora adecuadamente a los pacientes mayores de 80 años.

En un metaanálisis que incluye casi 900.000 pacientes de 61 estudios observacionales con 55.000 muertes y cerca de 12 millones personas/año de seguimiento, ha caracterizado claramente la asociación edad-específica de colesterol con isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular y otras muertes de causa vascular. El cociente colesterol total/HDL es un mejor predictor de mortalidad por isquemia miocárdica que los niveles de colesterol total o de HDL (12).

En el estudio de Newson (13) sobre 5.750 participantes en el estudio Rotterdam, que incluía individuos entre 55-99 años, se observó que los niveles elevados de colesterol total se asociaban de forma inversa con

mortalidad cardiovascular y no cardiovascular a partir de los 85 y 65 años, respectivamente. Además, los valores elevados de colesterol incrementaban su papel protector. El cociente colesterol total/HDL elevado no se asociaba con mortalidad cardiovascular y era protector de mortalidad no cardiovascular a partir de los 85 años.

Importantes estudios epidemiológicos apoyan la existencia de la “paradoja del colesterol” en la población geriátrica (14). En un amplio estudio se observaron diferencias étnicas en los resultados. En una cohorte realizada en Italia sobre 3.120 mayores de 65 años, niveles basales elevados de LDL se asociaban a una menor mortalidad global en mujeres y con menor mortalidad cardiovascular en ambos géneros (15). En otro estudio que incluyó a 490 personas no institucionalizadas mayores de 75 años, encontraron que niveles elevados de colesterol total se asociaba a una mayor supervivencia: se observó que cada incremento de 38,6 mg/dl de colesterol total se asociaba a una disminución de la mortalidad del 18% (16).

En una revisión sistemática sobre niveles de colesterol y mortalidad en personas mayores de 80 años se concluye que los niveles más elevados de mortalidad se asociaban a unos niveles bajos de colesterol y también que el menor riesgo se obtenía en valores de colesterol total más

elevados de los recomendados para otros grupos etarios (17).

Se han sugerido varias hipótesis que intentan explicar la epidemiología inversa que se observa en población geriátrica y, sobre todo, en aquellos con enfermedades crónicas. El exceso de peso y de grasa puede proteger contra la muerte debido a malnutrición, que se observa en la mortalidad a corto plazo, por lo tanto, habría que diferenciar los “killer” a corto y largo plazo. El tejido adiposo genera adiponectinas y receptores de la fracción soluble de TNF α que pueden neutralizar los efectos biológicos adversos de la TNK α (18). Las lipoproteínas pueden actuar activamente ligando y neutralizando endotoxinas circulantes y protegiendo, en consecuencia, las ramificaciones adversas de esa situación (19). La pérdida de peso y la reducción en la reserva del tejido adiposo se asocia a una inminente liberación de toxinas lipofílicas circulantes (20).

En conclusión, la relación entre colesterol total y mortalidad cardiovascular está bien establecida en la población general, pero en los ancianos existe una curva en J o en U, pues tanto los niveles muy altos como los muy bajos se asocian a una mayor mortalidad global. En cuanto a la mortalidad cardiovascular, los resultados no son concordantes en las personas mayores de 80 años. Las razones de comportamiento son varias, entre ellas que los niveles bajos

de colesterol total se asocian a bajos niveles de HDL-colesterol, con la consiguiente pérdida del poder protector de este (21).

MANEJO TERAPÉUTICO

El manejo de la hiperlipidemia en el anciano es subóptima por diversos motivos: la relación estadística entre colesterol sanguíneo y enfermedad cardiovascular es menos fuerte en ancianos que en jóvenes, hay preocupación por los efectos secundarios, existe incertidumbre en los médicos sobre el beneficio del tratamiento y el cálculo del riesgo cardiovascular es complicado en ancianos (22). Sin lugar a dudas, las personas de 65 años difieren globalmente de aquellas de 80 y más años y, en conse-

cuencia, deben manejarse de forma diferente (23).

En un estudio que analizaba 56.320 historias clínicas procedentes de 296 centros hospitalarios se objetivó la utilización de hipolipemiantes en el 60% de pacientes mayores de 50 años con cardiopatía isquémica, sin embargo, este porcentaje descendía al 15% en los mayores de 85 años (24).

La información disponible respecto al tratamiento farmacológico de la dislipemia en pacientes mayores de 80 años es escasa, siendo prácticamente nula para aquellos distintos de las estatinas. En la mayoría de estudios de prevención primaria no se incluye población anciana (25) (tabla 1).

TABLA 1. ESTUDIOS DE PREVENCIÓN CON ESTATINAS

ESTUDIO	EDAD	FÁRMACO	RESULTADOS	NNT
Prevención primaria				
JUPITER	60-71	Rosuvastatina.	Reducción ECA.	95/2 años.
WOSCOPS	45-64	Pravastatina.	Reducción ECA. No ACV.	42/5 años.
AFCAPS	45-73	Lovastatina.	Reducción ECA.	49/5 años.
ALLHAT	66 ± 7,6	Pravastatina.	No beneficios.	
ASCOT	66 ± 8,5	Atorvastatina.	Reducción ECA y ACV.	164/3 años.
Prevención secundaria				
SPARCL	21-92	Atorvastatina.	Reducción ECA y ACV.	52/ACV.
PROSPER	60-72	Pravastatina.	Reducción ECA.	59/3 años.

ECA: evento coronario agudo. ACV: accidente cardiovascular.

Los estudios AFCAPS/TexCAPS, ASCOT y MEGA concluyen que no existen diferencias en los beneficios conseguidos sobre la reducción cardiovascular en el tratamiento con estatinas entre los mayores y los menores de 60 años, pero en todos ellos no se incluían pacientes mayores de 75 años.

El *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) (26) incluía pacientes con edad media de 75 años con elevado riesgo vascular. La pravastatina en dosis de 40 mg/día disminuyó el número de accidentes coronarios, pero no se objetivó beneficio sobre la presencia de ictus y de mortalidad general en el seguimiento a 3 años.

Un subestudio del estudio JUPITER analizaba los efectos de rosuvastatina versus placebo en 5.695 pacientes asintomáticos mayores de 70 años. Los resultados indican una reducción absoluta en la incidencia de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización o muerte por enfermedad cardiovascular. El número de pacientes a tratar (NNT) durante 4 años para prevenir un evento cardiovascular era de 24 para mayores de 70 años comparado con 36 para el grupo de 50-69 años. No obstante, se podrían considerar población “anciana-joven”, pues la edad media era 74 años y el 75% de los pacientes eran menores de 77 años (27).

El más reciente metaanálisis sobre ocho ensayos que incluyen un total de 26.674 pacientes concluye que la prevención primaria con estatinas en ancianos con alto riesgo cardiovascular reduce significativamente la incidencia de infarto de miocardio e ictus, pero no mejora la supervivencia a corto plazo (28). La estimación corregida del NNT era de 83 para prevenir un evento cardiovascular y de 142 para prevenir un ictus.

Las guías europeas sobre prevención cardiovascular indican que los ancianos de alto riesgo pueden beneficiarse de tratamientos hipolipemiantes con el objetivo de reducir la morbi-mortalidad cardiovascular (29). Sin embargo, la evidencia para tratar a los mayores de 80-85 años es muy escasa y la decisión debe ser individualizada. Las guías norteamericanas realizan las mismas indicaciones, recalando la falta de evidencias en Atención Primaria (30) (tabla 2).

La evidencia de la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas en prevención secundaria es clara. Varios estudios muestran un beneficio similar en jóvenes y ancianos. Las estatinas reducen el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, así como en la mortalidad global (31).

Los efectos secundarios más comunes de las estatinas son la elevación asintomática de transaminasas y la toxicidad muscular. El riesgo

TABLA 2. GUÍAS PARA EL MANEJO DE LÍPIDOS EN ANCIANOS POR DIFERENTES GRUPOS

ADULT TREATMENT PANEL III OF NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM
1. Se recomiendan estatinas para prevención secundaria. 2. En prevención primaria se basará en valoración clínica individual.
AMERICAN SOCIETY OF GERIATRIC CARDIOLOGY NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE
1. Tratar a pacientes con alto riesgo cardiovascular. 2. Se debe hacer valoración clínica como guía terapéutica.
NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR PRIMARY CARE
1. Utilizar estatinas en > 75 años con alto riesgo cardiovascular. 2. Riesgo/beneficio de tratamiento, preferencias y comorbilidades pueden hacer inadecuado un tratamiento.
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
1. Hay una limitada evidencia para tratamiento en > 80 años. 2. El juicio clínico deberá guiar las decisiones en muy ancianos.

de desarrollar una miopatía es dosis-dependiente y aumenta con la edad y con fármacos ampliamente utilizados en este grupo etario (32). También se ha demostrado un pequeño aumento en la incidencia de diabetes, efecto este más patente en pacientes de mayor edad y con estatinas más potentes (33). No obstante, este efecto secundario no se observa en todas las estatinas. En este sentido, un reciente estudio afirma que la utilización de pitavastatina no afecta al metabolismo hidrocarbonado o al desarrollo de diabetes mellitus comparado con placebo o con otras estatinas (34). De hecho, tal y como se recoge en la correspondiente ficha técnica, no hay ningún indicio confirmado de riesgo de diabetes con pitavastatina

en los estudios de farmacovigilancia poscomercialización o en los estudios prospectivos (35).

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research and medical condition: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37-43.
2. Wang GH, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries. 1970-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Diseases Study. *Lancet*. 2012;380:2071-94.
3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi AD, Michaud C. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions. 1990-2010.

- A systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
4. Ducharme N, Radhama R. Hyperlipidemia in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2008;24:471-87.
 5. Gaullar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayanbravo A, Taboada JM. Magnitude and management of hypercholesterolemia in adult population of Spain. 2008-2010. The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551-8.
 6. Hui-Hui L, Jian-Ju L. Agind and dyslipemia: A review of potential mechanism. *Aging Res Rev*. 2015;19:43-52.
 7. Ito Y, Sorensen KK, Bethea NW, Svistounov D, McCuskey MK, Smedsrod BH, McCuskey RS. Age-related changes in the hepatic microcirculation in mice. *Exp Gerontol*. 2007;42:789-97.
 8. Shanmugasundaram M, Rough SJ, Alpert JS. Dyslipidemia in the elderly: could it be treated. *Clin Cardiol*. 2010;33:4-9.
 9. Morris PD, Channer KS. Testosterone and cardiovascular disease in men. *Asian J Androl*. 2012;14:428-35.
 10. Gomez-Huergas R, Giner V, Mostaza JM, Cuende J, De Miguel JM, Rovira E, Sanchez-Fuentes D. Unanswered clinical questions in the management of cardiometabolic risk in the elderly. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:193.
 11. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Canroy R, Graham I. Calibración de la table SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:476-85.
 12. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
 13. Newson RS, Felix JF, Heeringa J. Association between serum cholesterol and non cardiovascular mortality in older age. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1779-85.
 14. Ahmadi SF, Streja E, Zahmatkesh G, Streja D, Kashyap M, Moradi H, Molnar M, et al. Reverse epidemiology of traditional cardiovascular risk factors in the Geriatric Population. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:933-9.
 15. Tikhonoff V, Casiglia E, Mazza A. Low density lipoprotein cholesterol and mortality in older people *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:2159-64.
 16. Tuikkala P, Harikainen S, Korhonen MJ. Serum total cholesterol levels and all-cause mortality in a home-dwelling elderly population. A six years follow-up. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28:121-7.
 17. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesteroland mortality in 80+ years old. *Age Ageing*. 2010;39:674-80.
 18. Stenvikell P, Marchlewska A, Pecoita-Filho R. Adiponectin in renal diseases: Relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectina. *Kidney Int* 2004;65:274-81.
 19. Morris MC, Gilliam EA, Li L. Innate immune programing by endotoxin and its pathological consequences. *Front Immunol*. 2014;5:680-5.
 20. Jandacek RJ, Anderson N, Liu M. Effect of yo-yo diet, caloric restriction and olestra on tissue distribution of hexachlorobenzene. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288:G292-9.
 21. Gómez-Huelgas R, Martínez-Sellés M, Formiga F, Alemán JJ, Camafort M, Galve E, et al. Tratamiento de los factores de riesgo vascular en el paciente mayor de 80 años. *Med Clin (Barc)*. 2014;134:e1-11.
 22. Hamilton-Craign I, Colquhoun D, Kostner K, Woodhouse S, Emden M. Lipid-modifying therapy in the elderly. *Vascular Health and Risk Management*. 2015;11:251-63.

23. Schwartz J. Primary prevention: Do the very elderly require different approach? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2015;25:228-39.
24. Massing MW, Foley KA, Sueta CA. Trends in lipid management among patients with coronary artery disease: has diabetes received the attention it deserves? *Diabetes Care*. 2003;26:991-7.
25. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
26. Sheperde J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen E, Buckley BM, Cobbe SM. PROSPER study group. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk: A randomized controlled study. *Lancet* 2002;360:1623-30.
27. Zieman SJ, Ouyang P. Statins for primary prevention in older adults: who is high risk, who is old and what denotes primary prevention? *Ann Intern Med*. 2010;152:528-30.
28. Savarese G, Gotto Jr AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F. Benefits of statin in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2090-9.
29. Reiner Z. Primary prevention of Cardiovascular disease with Statins in the elderly. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:420.
30. Robinson JG, Stone NJ. The 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk: a new paradigm supported by more evidence. *Eur Heart J*. 2015 Aug 14;36(31):2110-8.
31. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LF, Reith C, Bhala N, Peto R. Efficacy and safety of more intensive lowering LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81
32. Blom DJ. Statin therapy in octogenarian? *JEMDSA*. 2012;17:37-42.
33. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins. Population based study. *Br Med J*. 2013;346:f2610.
34. Vallejo A, Seshasai SRK, Kurogi K, Michischita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;241:400-18.
35. Ficha técnica de pitavastatina: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/73040/FichaTecnica_73040.html. Último acceso el 31 de mayo de 2016.

DIABETES MELLITUS EN EL ANCIANO: FISIOPATOLOGÍA Y PREVALENCIA

DRA. LARA GUARDADO FUENTES

DR. FEDERICO MIGUEL CUESTA TRIANA

INTRODUCCIÓN

La diabetes es la cuarta enfermedad crónica más frecuente, seguida de las enfermedades cardiovasculares, las cerebrovasculares y el cáncer. Las enfermedades crónicas tienen mayor impacto en los pacientes a medida que aumenta la edad, siendo mayor a partir de los 75 años. A pesar de esto, las estrategias de manejo de las diferentes patologías suelen estar basadas en población adulta sin comorbilidad.

La diabetes, como enfermedad crónica, compleja y asociada al envejecimiento, y, por tanto, muy prevalente en esta población, interfiere de forma importante en el curso del envejecimiento saludable. Los pacientes mayores diabéticos tienen un riesgo incrementado de muerte prematura, de deterioro funcional y de coexistencia de otras enfermedades, como hipertensión arterial (HTA), enfermedad coronaria o ictus, respecto a los pacientes sin diabetes (1, 2).

En la actualidad, además de las clásicas complicaciones microvasculares y macrovasculares, se han identificado nuevas complicaciones

secundarias a la diabetes en los pacientes mayores (≥ 75 años), como son las caídas, los trastornos del estado de ánimo, el deterioro cognitivo o la incontinencia urinaria. Es decir, el desarrollo de síndromes geriátricos es más frecuente en los pacientes diabéticos mayores que en los no diabéticos (3). La detección temprana de estos y la intervención es tan importante que la American Diabetes Association recomienda, entre otras medidas, realizar un cribado para depresión con el objetivo de implantar un tratamiento, si fuera necesario, en los adultos mayores de 65 años con diabetes (4). Otra de las complicaciones más frecuentes y más severas es la hipoglucemia, ya que se ha observado que es un factor independiente de mortalidad en los pacientes diabéticos de este grupo poblacional.

Las personas mayores con diabetes se incluyen en un rango etario amplio, que abarca al menos cuatro décadas (60 a 90 años o más). Por tanto, no constituyen un grupo homogéneo que pueda ser valorado y tratado de la misma forma. En función de las características de cada paciente (situación funcional o cog-

nitiva, presencia de fragilidad y esperanza de vida), se llevará a cabo un plan individualizado con unos objetivos terapéuticos específicos, que incluirá, además del control glucémico, una valoración del resto de factores de riesgo cardiovascular (HTA y lípidos). Como planteamiento general, estos objetivos serán más relajados en aquellos pacientes frágiles, con alta comorbilidad y esperanza de vida reducida, y más estrictos, o similares a los de los pacientes jóvenes, en aquellos que se encuentren funcional y cognitivamente intactos con una esperanza de vida significativa.

Las principales dianas terapéuticas están cambiando. Actualmente, los objetivos prioritarios en la población mayor diabética son: mantener la independencia en las actividades básicas de la vida diaria, prevenir el deterioro funcional y preservar la calidad de vida. A la hora de elegir un fármaco, se tendrán en cuenta los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos asociados a la edad, además de realizar una valoración geriátrica integral (VGI) de la que se obtendrá información imprescindible: situación clínica, funcional, cognitiva y social (tabla 1). Por ejemplo, fármacos inyectables, como la insulina o los agonistas de los receptores de GLP1, requieren que los pacientes, o en su defecto cuidadores, tengan una buena situación funcional y cognitiva, además de adecuada agudeza visual.

Por tanto, la diabetes es una enfermedad muy prevalente en la población mayor, con múltiples consecuencias clínicas, funcionales y cognitivas, que requiere una (VGI) para poder realizar un adecuado manejo del paciente centrado en mantener el mayor grado de independencia y la mejor calidad de vida.

PREVALENCIA

La diabetes es una de las mayores emergencias de salud en el siglo XXI. Las complicaciones derivadas de esta enfermedad son una causa importante de discapacidad, de deterioro de la calidad de vida y de muerte.

Esta patología es muy prevalente en la población adulta y entre los distintos factores de riesgo para su aparición se encuentran los cambios culturales y sociales que conducen a estilos de vida no saludables (dieta, sedentarismo), además del propio envejecimiento (1). Por tanto, si es una patología que aumenta a medida que avanza la edad y actualmente se asiste a un cambio en la pirámide poblacional (figura 1), deberían instaurarse las medidas necesarias para evitar su aparición y/o sus complicaciones.

La American Diabetes Association ha realizado una estimación en la proyección de prevalencia de diabetes desde el año 2015 al año 2040 (5):

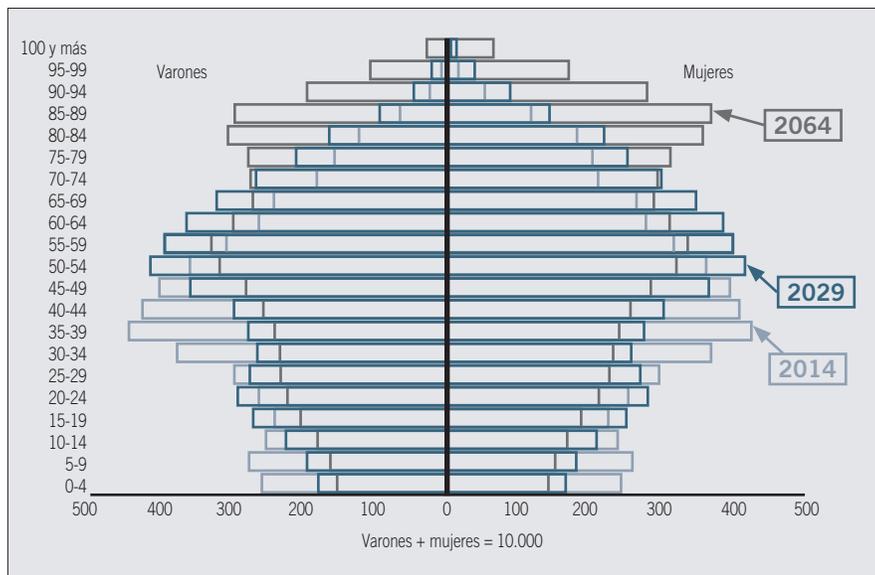
- A nivel mundial: en 2015 había 415 millones de personas diagnosticadas de diabetes en el mundo, lo que suponía una prevalencia del 8,8% (7,2-11,4%). Se espera que en 2040 aumenten a 642 millones. Se estima que 1 de cada 11 adultos es diabético y que cada 6 segundos muere una persona a causa de la diabetes.
- En América del Norte y el Caribe existen 44,3 millones de diabéticos y se estima que superarán los 60 millones en 2040.
- El 37% de los adultos con diabetes del mundo residen en el Pacífico Occidental.
- En Europa existen 59,8 millones de personas diabéticas y en 2040 llegarán hasta 71 millones.

TABLA 1. DETECCIÓN DE SÍNDROMES GERIÁTRICOS EN EL PACIENTE ANCIANO DIABÉTICO

Síndrome geriátrico	Valoración
Deterioro funcional	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de Barthel (actividades de la vida diaria). • Índice de Lawton (actividades instrumentales).
Depresión	<ul style="list-style-type: none"> • Cuestionario Yesavage.
Caídas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB): valoración marcha y equilibrio. • Estudio posturográfico. • Valoración de hipoglucemia e hipotensión ortostática.
Incontinencia urinaria	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia y gravedad. • Residuo miccional.
Desnutrición	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mini Nutritional Assessment</i> (MNA).
Demencia	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE). • <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MOCA). • Test del reloj.
Deprivación visual	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración oftalmológica.
Polifarmacia	<ul style="list-style-type: none"> • Revisiones periódicas con listas actualizadas.
Sarcopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Bioimpedancia (masa muscular). • <i>Hand grip strength</i> (fuerza muscular). • SPPB (funcionalidad).
Fragilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de L. Fried.

Modificado de Chiniwala N, Jabbour S. Management of diabetes mellitus in the elderly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18:148-52.

FIGURA 1. PIRÁMIDES DE POBLACIÓN EN ESPAÑA



En España, los datos más recientes son del estudio Di@bet.org del año 2012, donde se estimó que un 28,6% de la población del estudio presentaba alguna alteración relacionada con el metabolismo de los hidratos de carbono. En mayores de 75 años la prevalencia fue del 41,3% en mujeres y el 37,4% en varones, con un alto porcentaje de pacientes sin diagnóstico (10% en mayores de 75 años). Más de la mitad de los pacientes diabéticos tipo 2 en España tendrían más de 65 años y un 23,1% de los mayores de 75 años tendrían prediabetes (6, 7).

Se ha descrito que la diabetes, además de estar asociada con el en-

vejecimiento, los antecedentes familiares o la situación sociocultural, es más frecuente en los varones y en las zonas urbanas (5).

La diabetes tipo 2 representa el 90% de los casos de diabetes en los países desarrollados. Según un estudio realizado en población de Inglaterra y Gales, la prevalencia de diabetes tipo 1 en pacientes mayores es muy baja (0,3% y 0,4% en mujeres y varones, respectivamente) (8).

La Fundación Internacional de Diabetes estima que a nivel mundial unos 175 millones de personas, o cerca de la mitad de todas las personas con diabetes, no son conscientes

de ello. Además, la gran mayoría de estos casos son diabetes tipo 2.

La diabetes se asocia con una alta tasa de discapacidad y mortalidad (9). Es una causa importante de desarrollo de enfermedad renal crónica. Un 70-80% de la población diabética muere por enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares. La contribución de la diabetes a las ratios de mortalidad está probablemente infraestimada, porque se incluye en alguna de las complicaciones anteriores. Se ha estimado que la diabetes es la cuarta causa de muerte en Europa, tras las enfermedades cardíacas, el ictus y el cáncer, además de ser un factor de riesgo importante para otras enfermedades cardiovasculares. La historia de diabetes duplica la mortalidad a largo plazo por infarto agudo de miocardio respecto a los pacientes sin historia de diabetes (10).

La salud de la sociedad se puede medir por la calidad del envejecimiento de su población, el aumento del número de personas y los años vividos sin discapacidad. La diabetes es la 7.^a causa en función de los años perdidos que ocasiona y la 8.^a de discapacidad (9).

El gasto sanitario que ocasiona la diabetes en EE.UU. y Europa supera los 5.000 millones de dólares al año, de los cuales aproximadamente el 35-40% está relacionado con las complicaciones vasculares o nefrológicas y los ingresos hospitalarios (11).

■ FISIOPATOLOGÍA

Con el envejecimiento se producen algunos cambios fisiológicos que pueden contribuir a la aparición de diabetes en este grupo de población. Los más importantes son la disminución de la secreción de insulina asociada a la edad y la pérdida de sensibilidad a esta por una disminución de la sensibilidad de las células β pancreáticas y de la respuesta aguda de la insulina a la glucosa (12). La resistencia a la insulina, que en los mayores predomina en el músculo esquelético, está relacionada con la disfunción mitocondrial del mismo (13, 14). Una de las mayores diferencias en la fisiopatología de la diabetes tipo 2 entre los pacientes jóvenes y los mayores es la presencia de resistencia a insulina en ausencia de obesidad. Este hecho podría estar relacionado con el incremento de grasa y la redistribución de la misma en los tejidos musculares y hepáticos. El aumento de la grasa visceral está directamente relacionado con la aparición de intolerancia a glucosa y resistencia a insulina. Por tanto, la diabetes tipo 2 se asocia con cambios corporales desfavorables, que incluyen aumento de la grasa visceral, infiltración grasa a nivel muscular y menor cantidad de grasa subcutánea que los pacientes sin diabetes. Existen estudios que demuestran que los pacientes diabéticos que no han sido diagnosticados o que no siguen un tratamiento adecuado presentan mayor disminución

de la masa muscular, de lo que se deriva la importancia de la detección y tratamiento precoz de la diabetes. Además, en este grupo de pacientes en los que no se llevan a cabo intervenciones no farmacológicas (recomendaciones dietéticas y ejercicio físico), la progresión de los cambios corporales desfavorables será más rápida. Se han descrito varios mecanismos por los cuales la diabetes tipo 2 se asocia a una pérdida acelerada de masa muscular. Algunos se basan en la inflamación crónica y otros en la menor contracción muscular debido a que la resistencia a insulina supone una menor captación de glucosa y, por tanto, menor producción de energía, lo que conlleva una contracción más débil del músculo (15).

Existen otros factores que predisponen y contribuyen a la aparición de diabetes en los pacientes mayores, como son las modificaciones en los estilos de vida, con aumento de la ingesta de hidratos de carbono en la dieta, y la disminución de la actividad física habitual. También, el hecho de presentar un mayor número de patologías concomitantes se asocia a un mayor consumo de fármacos, que interfieren en el metabolismo de los hidratos de carbono, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia.

Los pacientes ancianos diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia. Algunos de los motivos son: la presencia de mayor comorbilidad, como la insuficiencia

renal, los estados de hidratación subóptimos, la existencia de malabsorción, la variación del apetito con ingestas alimentarias irregulares y los trastornos nutricionales. La existencia de polifarmacia, como se ha comentado anteriormente, se ha descrito con mayor frecuencia en los mayores institucionalizados (16, 17). Los estudios ACCORD (18) y VADT (19) demostraron que la hipoglucemia grave es un factor predictor independiente de mortalidad, por lo que uno de los objetivos prioritarios del tratamiento del paciente anciano con diabetes debe ser evitar las hipoglucemias (3).

Como se ha comentado al inicio de este capítulo, los pacientes diabéticos suelen presentar un envejecimiento acelerado, con mayor riesgo de desarrollo de fragilidad, sarcopenia y discapacidad (3). Por tanto, la diabetes presenta en el momento actual un reto a la hora de gestionar la enfermedad y sus complicaciones. La fragilidad es una condición previa a la discapacidad que se caracteriza por el desorden de varios sistemas fisiológicos y que conduce a una situación de vulnerabilidad frente a una serie de fenómenos adversos, que en la práctica clínica se presentan como caídas, ingresos hospitalarios, institucionalización o muerte prematura (11, 19). A diferencia de la discapacidad, la fragilidad es un proceso dinámico que puede prevenirse. Además, esta entidad ha demostrado un mayor poder predictivo para la

aparición de discapacidad y mortalidad en sujetos mayores de 80 años que la comorbilidad (20, 21). Por tanto, se recomienda realizar un cribado de fragilidad en todos los pacientes mayores de 70 años (22, 23).

BIBLIOGRAFÍA

- Bourdel-Marchasson I, Helmer C, Fagot-Campagna A, Dehail P, Joseph PA. Disability and quality of life in elderly people with diabetes. *Diabetes & metabolism*. 2007;33 (Suppl. 1):S66-74.
- Fagot-Campagna A, Bourdel-Marchasson I, Simon D. Burden of diabetes in an aging population: prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. *Diabetes & metabolism*. 2005;31:5S35-52.
- Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 1):S81-5. DOI: 10.2337/dc16-S013.
- Kimbro LB, Mangione CM, Steers WN, Duru OK, McEwen L, Karter A, et al. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: are older adults at higher risk? Results from the Translating Research Into Action for Diabetes Study. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:1017-22.
- International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>.
- Kirkman MS1, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults. Consensus Report. *Diabetes Care*. 2012;35:2650-64.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- Han Cho N, Whiting D, Guariguata L, Aschner P, Forouhi N, Hambleton I, et al. International Diabetes Federation diabetes atlas, 6th edn. Brussels: International Diabetes Federation, 2013. www.idf.org/diabetesatlas.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2010. *Lancet*. 2012;380:2197-223.
- Mladovsky P, Allin S, Maseria C, Hernández-Quevedo C, McDaid D, Mossialos E. Health in the European Union. Trends and analysis. Observatory studies series n.º 19. ISBN 978 92 890 4190 4.
- Clarke PM, Glasziou P, Patel A, Chalmers J, Woodward M, Harrap SB, et al. Event Rates, Hospital Utilization, and Costs Associated with Major Complications of Diabetes: A Multicountry Comparative Analysis. *PLoS Med*. 2010. 7(2): e1000236. doi: 10.1371/journal.pmed.1000236.
- Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion. *Diabetes Metab*. 2005;31: (Spec No 2):5S27-34.
- Basu R, Breda E, Oberg AL, Powell CC, Dalla Man C, Basu A, et al. Mechanisms of age-associated deterioration in glucose tolerance. Contribution of alterations in insulin secretion, action and clearance. *Diabetes*. 2003;52:1738-48.
- Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003;300:1140-2.
- Koster A, Schaap LA. The Effect of Type 2 Diabetes on Body Composition of Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2015;31:41-9.
- Lassmann-Vague V. Hypoglycemia in elderly diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2005;31:5S53-7.
- Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpiérrez GE. Update on diabetes in the

- elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:627-632.
18. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandón J, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b5444.
 19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
 20. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in older people. *Lancet*. 2013;381:752-62.
 21. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62-7.
 22. Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, Shipley MJ, Akbaraly TN, Tabak A, et al. Diabetes risk factors, diabetes risk algorithms, and the prediction of future frailty: The Whitehall II prospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:851.e1-6.
 23. Sourial N, Bergman H, Karunanathan S, Wolfson C, Payette H, Gutiérrez-Robledo LM, et al. Implementing frailty into clinical practice: a cautionary tale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:1505-11.

EVIDENCIAS DE LA RELACIÓN ENTRE HIPERCOLESTEROLEMIA, DIABETES MELLITUS Y PATOLOGÍA VASCULAR

DR. JOSÉ GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ

Las enfermedades cardiovasculares, especialmente la cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares, son las principales causas de muerte y discapacidad en los países desarrollados.

Todos los organismos sanitarios establecen que con una adecuada modificación de los hábitos de vida, tres cuartas partes de esas muertes podrían ser evitadas. Sin embargo, en las últimas décadas se ha objetivado un aumento de la incidencia de estas patologías debido al envejecimiento poblacional y a la dificultad para intervenir sobre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (1).

El propio envejecimiento vascular, las dislipemias, la diabetes mellitus (DM) y otros FRCV, como el hábito tabáquico, la hipertensión arterial o la enfermedad renal crónica, son los responsables del daño vascular directo, la enfermedad aterotrombótica y el incremento de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares (2).

■ ENVEJECIMIENTO VASCULAR

El progresivo paso de los años se asocia a un envejecimiento vascular que condiciona que la edad se presente como un factor de riesgo independiente de daño vascular por aterosclerosis. Por tanto, es lógico pensar que la incidencia de enfermedad aterotrombótica aumenta progresivamente con la edad, independiente de la presencia o ausencia de otros FRCV.

En esa misma línea de pensamiento, sería oportuno suponer que la incidencia de enfermedad cardiovascular aterotrombótica aumentará de forma exponencial si a la edad se suma uno o más de esos FRCV (hipertensión arterial, DM, dislipemia, hábito tabáquico o enfermedad renal crónica).

Como responsables de este envejecimiento vascular se han descrito dos mecanismos subyacentes:

- Una serie de cambios que afectan a todas las capas de la pared arterial.

- Una “disfunción endotelial” mediada por una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico (NO) (3).

Así, a partir de los 30 años se puede apreciar un progresivo aumento de la luz arterial y un imparable engrosamiento que, a su vez, aumenta la rigidez de las arterias elásticas.

Se ha objetivado que el engrosamiento y la rigidez son consecuencia de (4):

1. La pérdida de elastina.
2. El aumento de colágeno en todas las capas.
3. El aumento de células musculares lisas en la íntima.
4. La disminución de células musculares lisas en la túnica media.
5. La inflamación directa de la pared arterial mediada por la acción de los productos finales de glicosilación avanzada.

Todo este mecanismo fisiológico tendrá su repercusión en la esfera clínica. De esta forma, las personas mayores sufrirán un progresivo aumento de la rigidez arterial que se traducirá en un incremento de la presión sistólica y un descenso de la diastólica.

Tanto es así que se ha descrito que el envejecimiento biológico puede medirse en función de la velocidad de la onda del pulso de la aorta (PXV o *pulse wave velocity*) o mediante el grosor de la íntima media de la ar-

teria carótida común (CCA-IMT o *common carotid artery - intima-media thickness*) (5).

El segundo mecanismo que contribuye al envejecimiento vascular es la “disfunción endotelial”, mediada por la disminución de la disponibilidad de NO (tabla 1) (6).

El endotelio vascular interviene en:

- El intercambio de productos metabólicos.
- El control del tono vasomotor.
- La proliferación de células musculares lisas.
- El control de la adhesión plaquetaria y la coagulación.
- La adhesión de leucocitos y monocitos.

Para realizar todas estas funciones, la célula endotelial es capaz de sintetizar NO, que actúa:

- Provocando la relajación de la célula muscular lisa y facilitando la vasodilatación.
- Disminuyendo la proliferación de células musculares lisas.
- Inhibiendo la agregación plaquetaria.
- Evitando la adhesión de células inflamatorias y bloqueando la acción inflamatoria de sustancias como las citoquinas.

Así mismo, se ha constatado que el NO también puede tener otras funciones añadidas:

- Proteger a la célula endotelial de la apoptosis.
- Sintetizar sustancias vasodilatadoras, como las prostaciclinas, o vasoconstrictoras, como el tromboxano o la endotelina 1.

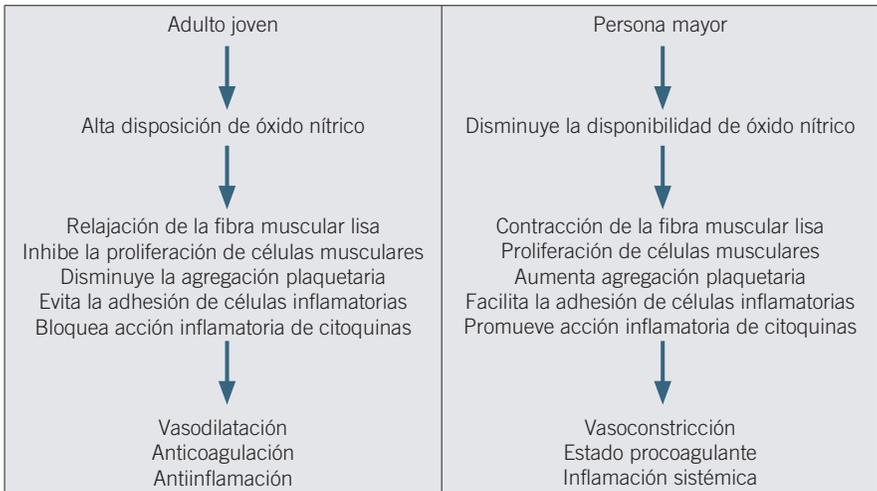
En el adulto joven el endotelio produce NO suficiente para mantener una situación caracterizada por la preponderancia de la vasodilatación, anticoagulación y antiinflamación.

Sin embargo, el envejecimiento se asocia con una progresiva disminución de la disponibilidad de NO y con ello, con un estado de “disfunción endotelial” que inclina la balanza hacia una situación en la que se promueve la vasoconstricción, la coagulación y la inflamación (3, 4).

Ahora bien, todos los cambios que hemos descrito que acompañan al proceso de envejecimiento vascular no son exclusivos de él y son idénticos a los que se producen en la aterosclerosis relacionada con los otros FRCV (hipertensión arterial, DM, dislipemia, hábito tabáquico o enfermedad renal crónica) (2).

En estos casos se han detectado: pérdida de elastina, aumento de colágeno en todas las capas, disminución de células musculares lisas en la túnica media, aumento de la rigidez arterial, “disfunción endotelial”, aumento de adhesión de células inflamatorias y de mediadores proinflamatorios, incremento de la captación de lipoproteínas plasmáticas...

TABLA 1. LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL COMO MECANISMO DE ENVEJECIMIENTO VASCULAR



■ HIPERCOLESTEROLEMIA Y PATOLOGÍA VASCULAR

Actualmente disponemos de múltiples estudios epidemiológicos en población adulta que correlacionan los niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminuidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) con la mayor incidencia de patología cardiovascular (ictus, cardiopatía isquémica y enfermedad arterial periférica).

Sin embargo, esta evidencia no se puede extrapolar a la población más anciana (mayores de 85 o 90 años) sin cometer un sesgo, ya que se ha objetivado que los valores de LDL se reducen en los más viejos y los de HDL suelen ser normales, con lo que la asociación entre dislipemia y patología cardiovascular disminuye en este grupo etario (2).

El ciclo patógeno de las LDL en la formación y desarrollo de las placas de aterosclerosis se inicia con el incremento de células inflamatorias y mediadores proinflamatorios en el endotelio vascular, que condicionan una oxidación de las LDL. Estas LDL oxidadas activan la migración y adhesión de monocitos circulantes que pasan al espacio subendotelial, donde se diferencian como macrófagos, a la vez que captan a las LDL oxidadas (7).

Así mismo, las LDL oxidadas activan la migración de células musculares lisas y estimulan la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos,

quedando de esta manera establecida la placa aterosclerótica que se sitúa en la capa íntima y está formada por un núcleo central necrótico que contiene productos de desecho, macrófagos y lípidos, y una cápsula fibrosa de células musculares lisas (8).

■ DIABETES MELLITUS Y PATOLOGÍA VASCULAR

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de pacientes con DM. La presencia de esta patología durante más de 10 o 20 años impactará sobre el lecho vascular de los pacientes condicionando un daño micro/macroangiopático que se traducirá en un incremento de la retinopatía, nefropatía y polineuropatía diabéticas, y de los ictus, la cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial periférica.

En los pacientes con DM, el principal factor causante de daño endotelial son las situaciones de hiperglucemia. Así, se ha postulado que este exceso de glucosa incrementa los niveles de diacilglicerol, que activa la proteína-quinasa C, que a su vez aumenta la contractilidad del vaso y su permeabilidad y estimula la angiogénesis y la producción de mediadores inflamatorios (9).

Por otro lado, la presencia conjunta de una situación de hiperglucemia e inflamación sistémica facilita la glicación no enzimática de proteínas y lípidos, condicionando una mayor

producción de productos finales de glicación avanzada, AGE o advanced glycation end-product (10).

Los AGE actúan sobre los RAGE (receptores de productos finales de glicación avanzada) de los macrófagos provocando una situación de estrés oxidativo y la activación del factor nuclear NF-kB, que modulará un aumento de la endotelina 1, el factor tisular, la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (11).

En definitiva, la situación de hiperglucemia y la cascada de reacciones que provoca serán las responsables de generar un estado oxidativo e inflamatorio que favorecerá el daño endotelial y con ello las lesiones micro y macrovasculares.

■ HIPERTRIGLICERIDEMIA, DIABETES MELITUS Y PATOLOGÍA VASCULAR

En una situación fisiológica y ante la ausencia de enfermedad, la insulina inhibe la lipólisis a nivel del tejido adiposo y estimula la lipoproteín lipasa. Esta enzima interviene en el metabolismo de los triglicéridos (TG), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los quilomicrones, disminuyendo sus niveles en sangre.

Por el contrario, en situaciones de enfermedad que cursan con resistencia a la insulina nos encontraremos con un descenso de la actividad de la

lipoproteín lipasa y con ello un incremento de la lipólisis en el tejido adiposo y de los niveles en sangre de TG, VLDL y quilomicrones (12).

Este proceso patológico se acompaña de forma paralela por otro mediado por la proteína transportadora de ésteres de colesterol, reactivo que intercambia TG desde las VLDL hacia las HDL. Estas HDL anómalas y ricas en TG sufren una metabolización hepática que las transforma en unas HDL con menos capacidad antiinflamatoria, antioxidante y antiaterogénica que las HDL normales (13).

Estos mecanismos fisiopatológicos tienen como final común la llamada dislipemia de los pacientes con diabetes o “dislipemia aterogénica”, que cursa con elevación de TG, reducción de las HDL y aumento de las LDL oxidadas.

Finalmente, la conjunción de todos estos factores (resistencia a la insulina, incremento de TG y VLDL, aumento de LDL oxidadas y de HDL anómalo) tendrá un efecto multiplicativo sobre el riesgo de los pacientes mayores para desarrollar enfermedad aterotrombótica (14).

■ ENVEJECIMIENTO VASCULAR, DISLIPEMIA, DIABETES MELLITUS Y FRAGILIDAD

Podemos considerar la fragilidad como un estado de riesgo de desarrollar una nueva discapacidad o

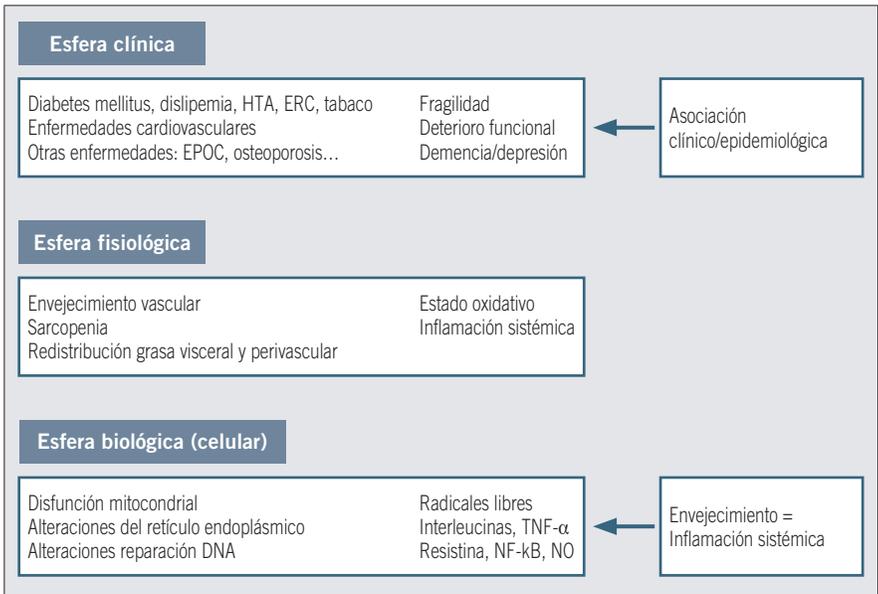
como una situación de vulnerabilidad a estresores de baja intensidad. Estado o situación a la que se llega como consecuencia de alteraciones en múltiples y diversos sistemas interrelacionados entre sí (clínico, fisiológico, biológico, celular, molecular...) (figura 1) (15).

Actualmente no existe ninguna duda sobre la correlación existente entre los FRCV y las enfermedades directamente incapacitantes, como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca o los accidentes cerebrovasculares.

Así mismo, disponemos de diversos estudios que desde una óptica clí-

nico-epidemiológica ponen en relación FRCV como la diabetes con síndromes geriátricos como la depresión, el deterioro cognitivo y la dependencia funcional. A este respecto, se ha objetivado que la presencia de diabetes incrementa en 1,5 veces el riesgo de sufrir depresión, aumenta entre 1,4 y 1,8 veces la probabilidad de sufrir cualquier tipo de demencia (no solo la vascular, sino también la degenerativa primaria tipo Alzheimer) e incrementa entre 1,51 y 1,82 veces el riesgo de presentar deterioro funcional tanto en las actividades básicas como en las actividades instrumentales de la vida diaria (16-18).

FIGURA 1.



HTA: hipertensión arterial; ERC: enfermedad renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En principio, sería lógico pensar que este “exceso de riesgo” de deterioro mental y físico podría ser secundario a la mayor presencia de comorbilidades y de enfermedades cardiovasculares directamente incapacitantes. Sin embargo, cuando hablamos de la diabetes estas comorbilidades solo explican el exceso de riesgo en un 38% en mujeres y un 16% en varones. Por tanto, podemos concluir que la DM es una causa directa de deterioro funcional y dependencia en las personas mayores, independientemente de la presencia o ausencia de otras enfermedades cardiovasculares (19).

Ahora bien, todas estas asociaciones clínico-epidemiológicas tienen un sustrato fisiopatológico que estará marcado por el envejecimiento vascular y por la llamada “obesidad sarcopénica”.

A partir de los 50 años se comienza con una pérdida progresiva de masa muscular que condiciona una pérdida de un 12-15% de potencia muscular por década. Acompañando a este proceso se aprecia un incremento progresivo del tejido graso corporal y una redistribución del mismo, con un aumento del situado a nivel visceral y perivascular (20).

Toda esta transformación tendrá una repercusión a nivel del sistema neurológico y del aparato locomotor que se traducirá en una disminución de

la fuerza muscular, la actividad física, la tolerancia al ejercicio y la velocidad de la marcha y, consecuentemente, un incremento del riesgo de deterioro funcional.

Llegados a este punto, podríamos preguntarnos ¿cuál es el sustrato celular y molecular que subyace bajo el poder incapacitante de los FRCV y las enfermedades crónicas? En este sentido, la existencia de un estado oxidativo y de un patrón inflamatorio sistémico tendrán un impacto directo a nivel biológico o celular que, mediado por citoquinas y sustancias inflamatorias, condicionará alteraciones mitocondriales, del retículo endoplásmico y del DNA (21).

En definitiva, si consideramos los músculos y el cerebro como los órganos efectores y el páncreas y el tejido adiposo como los órganos reguladores, podemos pensar que todos aquellos FRCV y enfermedades que afectan a los segundos tendrán su impacto sobre el rendimiento de los primeros e incrementarán el riesgo de deterioro mental y dependencia funcional.

Así pues, estamos obligados a detectar situaciones de riesgo y estados de fragilidad, antes de que el deterioro se produzca y se instaure de forma permanente, en sujetos con: edad avanzada, enfermedades potencialmente incapacitantes (diabetes, dislipemia, enfermedades cardiovasculares, neurológicas, osteomuscu-

lares...), deterioro cognitivo leve o trastorno del estado de ánimo, problemas nutricionales, deterioro en actividades instrumentales de la vida diaria, hospitalización reciente...

Todo ello con el objetivo de establecer estrategias de intervención dirigidas a evitar o retrasar la aparición de incapacidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fanlo Maresma M, Pintó Sala X. Guías de práctica clínica de manejo de la dislipemia en diabéticos y otros grupos de riesgo. *Rev Esp Cardiol. Supl.* 2015;15(A):8-13.
2. Rodríguez Mañas L, López-Dóriga Bonnardeaux P. Aterosclerosis, disfunción endotelial y factores de riesgo cardiovascular en el anciano. En: Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L. *Tratado de medicina Geriátrica. Fundamentos de atención sanitaria a los mayores.* Ed. Elsevier. 2015.
3. Erusalimsky JD. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology. *J Appl Physiol.* 2009;106:326-32.
4. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez, Álvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and ageing. *Ageing Res Rev.* 2010;9(2):142-52.
5. Scuteri A. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en el anciano. En: Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L. *Tratado de medicina Geriátrica. Fundamentos de atención sanitaria a los mayores.* Ed. Elsevier. 2015.
6. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond).* 2011;120(9):357-75.
7. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(III):27-32.
8. Gleissner CA, Leitinger N, Ley K. Effects of native and modified low-density lipoproteins on monocyte recruitment in atherosclerosis. *Hypertension.* 2007;50:276-83.
9. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010 Oct 29;107(9):1058-70.
10. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006 Aug 8;114(6):597-605.
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615-25.
12. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RPF. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(12):1051-69.
13. Very C. Management of dyslipidemia in elderly diabetic patients. *Diabetes Metabolism.* 2005;31(Spec 2):S574-81.
14. Haffner SM. American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(Suppl. 1):S68-71.
15. Solano Jaurrieta JJ. Síndrome metabólico y envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(6):335-41.
16. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al., European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010;53:2480-6.

17. Formiga F, Rodríguez-Mañas L. Diabetes, depresión y demencia. Tres “d” interrelacionadas en las personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50(3):107-8.
18. Wong E, Backholer K, Gearon E, Hading J, Freak-Poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:106-14.
19. Maggi S, Noale M, Gallina P, Marzari C, Bianchi D, Limongi F, et al. ILSA Group. Physical disability among older Italians with diabetes. The ILSA study. *Diabetologia.* 2004;47:1957-62.
20. Casas Herrero Á, Cadore EL, Martínez Velilla N, Izquierdo Redin M. El ejercicio físico en el anciano frágil: una actualización. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50:74-81.
21. Sinclair A, Dunning T, Rodríguez Mañas L. Diabetes in older people: new insights and remaining challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:275-85.

INTERVENCIÓN Y MANEJO DEL PACIENTE MAYOR DIABÉTICO CON HIPERCOLESTEROLEMIA

DR. DOMINGO RUIZ HIDALGO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbi-mortalidad en la población adulta en España, estimándose de 250 a 450 eventos coronarios y cerebrovasculares anuales por cada 100.000 habitantes (1). Los factores de riesgo de eventos vasculares son ampliamente conocidos: la edad avanzada, el hábito tabáquico, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la hipercolesterolemia. Con el envejecimiento aumenta la prevalencia de muchos de ellos. Así, la prevalencia de DM tipo 2 (DM2) tiene una prevalencia en Estados Unidos del 21,6% en mayores de 65 años y el 26% en ancianos frágiles. En España, el estudio Di@bet.es muestra que la prevalencia en mayores de 75 años es del 30,7% en hombres y del 33,4% en mujeres, y que en el 10% de los casos el diagnóstico era desconocido (2). Por otra parte, cabe apuntar que según la OMS la presencia de dislipemia se asocia a más de la mitad del total de casos de cardiopatía isquémica y a más de 4 millones de muertes

anuales, siendo los ancianos los que peor pronóstico tienen (3).

La DM se asocia con dislipemia. Los patrones son diferentes según se trate de DM tipo 1 y DM2. En la DM2, la más frecuente en ancianos, el patrón de dislipemia suele ser unas concentraciones elevadas de triglicéridos y una tendencia a concentraciones disminuidas de HDL. La concentración de colesterol LDL en los diabéticos es similar a la media de la existente en la población general, y la asociación con enfermedad coronaria también. Desde la publicación del MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) se sabe que la disminución de 1 mmol/l en la concentración total de colesterol disminuye a la mitad la mortalidad por enfermedad coronaria independientemente de la cifra de colesterol, pero el riesgo absoluto de mortalidad coronaria fue de 3 a 5 veces mayor en los sujetos que tenían DM (4).

Así pues, el tratamiento de la hipercolesterolemia es un objetivo prioritario en los pacientes con DM y también en los ancianos; sin embargo, es necesario contestar a una serie de preguntas: ¿Es eficaz el tratamiento

farmacológico de la hipercolesterolemia en los ancianos? ¿Es seguro el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia en ancianos? ¿Qué nos recomiendan las guías de práctica clínica?

ESTUDIO PROSPER

El estudio PROSPER (*Pravastatin in Elderly individuals at Risk of vascular disease*) fue el primer ensayo clínico aleatorizado que se realizó en mayores para contestar a la pregunta: ¿Es eficaz el tratamiento con estatinas en ancianos con riesgo elevado para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares? (5).

Se aleatorizaron 5.804 sujetos entre 70 y 82 años de edad a pravastatina 40 mg/día o placebo con cifras de colesterol basales entre 4 y 9 mmol/l, que se siguieron durante una media de 3 años y se evaluó la incidencia de mortalidad coronaria, infarto de miocardio no fatal e ictus. Los resultados mostraron que pravastatina disminuyó las concentraciones de LDL un 34% y redujo la incidencia total de eventos vasculares en un 15% ($p = 0,014$), así como la mortalidad por enfermedad coronaria o de infarto de miocardio no fatal en un 19% ($p = 0,006$); sin embargo, no disminuyó la incidencia de ictus ($p = 0,81$) y la función cognitiva disminuyó de la misma manera tanto en el grupo intervención como en el grupo placebo. Un 11% de los pacientes del estudio tenían

DM2 y los efectos beneficiosos de la pravastatina se dieron por igual independientemente de los factores de riesgo que hubiesen. Así, el estudio PROSPER demostró que la pravastatina era eficaz en sujetos entre 70 y 82 años de edad con elevado riesgo cardiovascular, disminuyendo la enfermedad cardiovascular en un periodo de 3 años, pero no la enfermedad cerebrovascular ni la incidencia de demencia, posiblemente porque hubiese sido necesario un tiempo superior de tratamiento, cosa que se intuía al reducir los accidentes isquémicos transitorios exclusivamente. Parece, por tanto, que las estrategias de tratamiento para la prevención de enfermedad coronaria debería ser la misma en ancianos con edad inferior a 82 años que en los adultos más jóvenes.

METAANÁLISIS DEL CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CTT) EN PACIENTES CON DIABETES

Hasta la fecha se han realizado diferentes metaanálisis sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia, sin embargo solo uno de ellos, realizado por el *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT)*, ha analizado la eficacia del tratamiento en pacientes con DM (6).

Este metaanálisis incluyó 18.686 sujetos con DM y 71.370 sin DM que provenían de 14 ensayos clínicos.

La duración media del tratamiento farmacológico fue de 4,3 años. Se demuestra que una disminución de 1 mmol/l en la concentración de LDL colesterol redujo la mortalidad global en un 9% en los pacientes con DM y un 13% en aquellos que no la tenían, observando que fue a expensas de la mortalidad de origen vascular. En este sentido, la reducción de eventos vasculares por mmol/l de LDL colesterol fue del 21% (igual en los dos grupos) y específicamente hubo una disminución del 22% por infarto de miocardio ($p = 0,0002$), del 25% de necesidad de revascularización ($p = 0,00001$) y del 21% de ictus ($p = 0,0002$).

El efecto de las estatinas fue similar en los dos grupos. Por otra parte, también se analizaron los efectos beneficiosos en función de la edad de los sujetos, siendo la reducción de eventos en los menores de 65 años del 23% *vs.* 19% en los mayores de 65 años, pero sin significación estadística ($p = 0,5$).

Así, parece ser que el tratamiento con estatinas en diabéticos de cualquier edad durante un periodo de 5 años reduce la mortalidad global, los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos del tratamiento aparecen ya el primer año (disminución del 10%), aumentan el segundo año (disminución del 22%) y posteriormente se mantienen entre una disminución del 26 y el 28%. Por tanto, según este metaanálisis

sería cuestionable que se decline realizar un tratamiento con estatinas en pacientes con DM en función de la esperanza de vida.

■ TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Los ancianos con DM e hipercolesterolemia han de seguir una dieta como cualquier paciente con DM, es decir, una dieta equilibrada exenta de grasas animales y de carbohidratos con alto índice glicémico, con un aporte calórico aproximado de 30 kcal/kg/día en caso de normopeso y, si hubiere sobrepeso u obesidad, disminuyendo a 25 kcal/kg/día. La actividad física ha de ser la máxima tolerable posible, si bien se aconseja que como mínimo se realice actividad aeróbica de moderada intensidad un mínimo de tres veces a la semana durante 30 a 45 minutos y actividad de contrarresistencia al 60-70% de la fuerza máxima en los grupos musculares principales durante 5 a 10 minutos como mínimo dos veces por semana. Sería deseable tener un podómetro y alcanzar diariamente los 10.000 pasos. El tratamiento no farmacológico no es específico para el anciano con DM y/o con hipercolesterolemia, sino que forma parte de las medidas de promoción de salud que deben llevar a cabo todos los ancianos en la medida de lo posible.

■ GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

NATIONAL LIPID ASSOCIATION (NLP) (7)

En la tabla 1 se muestran, según la NLP, la clasificación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos.

Los pacientes con DM pueden considerarse:

- **Alto riesgo:** si no tienen otro factor de riesgo vascular o solo tienen

uno más. El objetivo terapéutico es alcanzar unas concentraciones de LDL-colesterol inferiores a 100 mg/dl y debe iniciarse el tratamiento farmacológico con cifras superiores a 130 mg/dl.

- **Muy alto riesgo:** cuando tienen dos o más factores de riesgo asociados. El objetivo terapéutico es alcanzar unas concentraciones de LDL-colesterol inferiores a 70 mg/dl y debe iniciarse el tratamiento farmacológico con cifras superiores a 70 mg/dl.

TABLA 1.

Concentración en mg/dl	Situación
No HDL-colesterol	
< 130	Deseable.
130-159	Por encima de lo deseable.
160-189	<i>Borderline</i> alto.
190-219	Alto.
> 219	Muy alto.
LDL-colesterol	
< 100	Deseable.
100-129	Por encima de lo deseable.
130-159	<i>Borderline</i> alto.
160-189	Alto.
> 189	Muy alto.
HDL-colesterol	
< 40 (hombre)	Bajo.
< 50 (mujer)	Bajo.
Triglicéridos	
< 150	Normal.
150-199	<i>Borderline</i> alto.
200-449	Alto.
> 449	Muy alto.

En la evaluación de las concentraciones de colesterol total y de sus fracciones son muy importantes las circunstancias en las que se ha determinado. Se aconseja realizar la determinación en ayunas y después de no haber ingerido alimentos durante las 12 horas previas.

Por otra parte, deben tenerse en cuenta aquellos fármacos que aumentan los niveles de LDL-colesterol, como los esteroides anabolizantes, los corticoides, las tiazidas o la amiodarona, así como aquellos que aumentan los niveles de triglicéridos, como los neurolépticos atípicos, los beta-bloqueantes adrenérgicos, las tiazidas o los corticoides. También existen condiciones no infrecuentes en los ancianos con DM que aumentan los niveles de LDL-colesterol, como la enfermedad renal crónica o el hipotiroidismo, así como aquellas situaciones en las que aumentan los triglicéridos, como la ingesta crónica de alcohol, la enfermedad renal crónica, el hipotiroidismo o el síndrome nefrítico.

En todos los pacientes con DM que son de alto o muy alto riesgo se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas, independientemente del nivel de colesterol, y este tratamiento ha de ser de moderada o alta intensidad. Se ha demostrado que en los ancianos el tratamiento con estatinas reduce los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares también por encima de los 75 años.

El tratamiento con estatinas suele ser seguro, pero hay pacientes que presentan sintomatología musculoesquelética, principalmente mialgias. Los ancianos son más proclives a presentar mialgias y también se ha observado que son el grupo que abandona con mayor frecuencia el tratamiento con estatinas. Por tanto, siempre deben ser advertidos que pueden aparecer mialgias y estas serán reversibles con el cambio a otra estatina o con la suspensión. La NPL recomienda cambiar a otra estatina o administrar la estatina en días alternos. Si todavía persiste la sintomatología, hay que retirarlas y buscar otra alternativa farmacológica. Uno de los efectos secundarios comunicados de las estatinas es el aumento de la glicemia y el potencial desarrollo de DM (ver al final del capítulo). No obstante, esta circunstancia no debe ser óbice para no administrar estatinas en los diabéticos, ya que son el fármaco de elección en ancianos con DM.

Cuando los objetivos terapéuticos no se consiguen después de 12 meses de tratamiento con estatinas y se ha comprobado que se sigue la dieta de forma adecuada, cabe introducir otro fármaco hipolipemiente, como gemfibrozilo o ezetimibe (un inhibidor de la proteína NPC1L1 que disminuye la absorción de colesterol).

En la tabla 2 se resumen las recomendaciones de la NPL con mayor evidencia para ancianos.

TABLA 2.

Recomendaciones	Fuerza	Calidad
En pacientes de edad entre 65 y 79 años las estrategias de prevención primaria deben centrarse en la persona y de la misma manera que en más jóvenes.	A	Alta
En los pacientes de edad entre 65 y 80 años con factores de riesgo vascular o DM debe incoarse tratamiento de moderada o alta intensidad con estatinas.	A	Alta
La prevención secundaria en pacientes mayores de 80 años ha de iniciarse con estatinas de moderada intensidad después de una discusión con el paciente que considere los riesgos y los beneficios, y teniendo en cuenta las interacciones, la polifarmacia, las condiciones médicas concomitantes, la fragilidad, los costes y las preferencias del paciente.	B	Moderada
Si existe intolerancia a las estatinas, deben tenerse en cuenta regímenes alternativos de estatinas de baja intensidad o estatinas de moderada intensidad en días alternos o combinación de baja dosis de estatinas con ezetimibe, resinas de intercambio aniónico o monoterapia con fármacos no estatina.	B	Moderada

GUÍA DE LA AMERICAN COLLEGE CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION 2013 (8)

La guía de la ACC/AHA 2013 para el tratamiento de la hipercolesterolemia aporta un algoritmo de decisión de tratamiento y seguimiento en la que indica que cualquier paciente con edad inferior a 75 años y con enfermedad aterosclerótica establecida es candidato a tratamiento con estatinas con alta intensidad de tratamiento, mientras que si la edad es superior a 75 años el tratamiento con estatinas ha de ser de moderada intensidad.

En lo referente a la presencia de DM establece que aquellos pacientes entre 40 y 75 años con ci-

fras de LDL-colesterol entre 70 y 189 mg/dl deben iniciar tratamiento con estatinas de moderada-alta intensidad y que si la edad es superior a los 75 años debe individualizarse en función de la relación riesgo/beneficio, al igual que en las guías de la NLP. El seguimiento de la respuesta terapéutica debe realizarse en periodos de 4 a 12 semanas.

■ SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN ANCIANOS

Uno de los aspectos que más preocupan a los médicos y que puede ser una barrera para la prescripción de estatinas son los aspectos de se-

guridad. Las estatinas se han relacionado con efectos adversos, como la miopatía, el deterioro cognitivo y la aparición de DM.

La miopatía por estatinas cubre un amplio abanico de síntomas, que van desde las mialgias sin aumento de enzimas musculares hasta la rabdomiólisis severa. Es una de los motivos de retirada de las estatinas (ver recomendaciones NLP). Sin embargo, los ensayos clínicos no muestran un aumento significativo de miopatía y la rabdomiólisis tiene muy baja incidencia (0,1 por 1.000 personas/año).

En el 2012, la Food and Drug Administration (FDA) (9) obligó a incluir como efecto de las estatinas la pérdida de memoria. Posteriormente, un metaanálisis publicado al año siguiente demostró que las estatinas no producen alteración de memoria a corto plazo, de tal manera que guías como la de ACC/AHA recomiendan que en caso de aparecer deterioro cognitivo se descarten otras causas antes que atribuirlo a las estatinas (10).

En el ensayo clínico *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) se encontró en el brazo de los pacientes tratados con rosuvastatina un aumento de la incidencia de DM. Posteriormente, metaanálisis realizados han mostrado un incremento aproximadamente del 10% en la incidencia de DM en los

pacientes tratados con estatinas (11), fundamentalmente en aquellos pacientes con tratamiento de alta intensidad (12). Se trata de un efecto de clase y se da mayormente en aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollar DM. Sin embargo, en los pacientes con DM no está claro que el tratamiento con estatinas aumente de forma importante la HbA1c; parece que el incremento de la HbA1c en todo caso sería inferior al 0,3% (13).

Respecto al perfil de seguridad de las diferentes estatinas cuando se administran como tratamiento de baja-moderada intensidad, la tolerabilidad y seguridad es similar (14). Si los pacientes tienen antecedentes de miopatía de cualquier causa, parece ser que el perfil de la fluvastatina es el más seguro.

Con frecuencia, los ancianos con DM e hipercolesterolemia suelen tener otras comorbilidades y consumen mayor número de fármacos, lo que incrementa el riesgo de interacciones. En este sentido, la pitavastatina suele ser la estatina recomendada, ya que el metabolismo a través del citocromo P450 es marginal. Recientemente se ha visto en mayores de 70 años que la pitavastatina comparada con la pravastatina es más eficaz en la reducción del LDL-colesterol, con una tolerancia similar (15). Además, en un metaanálisis que incluyó 15 estudios se encontró que la pitavastatina no afectaba al metabolismo de la glucosa y que no incrementaba el riesgo de DM (16), siendo por otra parte a

dosis de 2-4 mg/día tan eficaz como simvastatina a dosis de 20-40 mg/día.

■ MENSAJES PARA CASA

El tratamiento de los ancianos con DM e hipercolesterolemia se basa en el tratamiento no farmacológico (dieta y actividad física) y en el tratamiento con estatinas. El tratamiento con estatinas está indicado en todos aquellos con edad inferior a 75 años, independientemente de la existencia de afectación de órganos diana, y en aquellos con afectación de órganos diana independientemente de la edad. No obstante, en ancianos mayores de 80 años la decisión de tratamiento farmacológico debe ser individualizada y tener en cuenta la potencial expectativa de vida, las comorbilidades asociadas, la situación de fragilidad y las preferencias del mayor. En los ancianos con dependencia crónica severa no reversible o en situación terminal no está indicado el tratamiento con estatinas, puesto que el objetivo prioritario es el confort.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de la cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pub.* 2006;80:5-15.
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93.
3. Centers for Disease Control and Prevention(CDC).Trends in aging United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:101-6.
4. Armitage J, Collins R. Need for large scale randomised evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials. *Heart.* 2000;84:357-60.
5. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
6. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117-25.
7. Jacobson, TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, MD, Jones PH, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Full Report. *J Clin Lipidol.* 2015;9:129-169.
8. Robinson JG, Stone NJ. The 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk: a new paradigm supported by more evidence. *Eur Heart J.* 2015;36:2110-8.
9. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Disponible en: <http://www.fdagov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>.
10. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:121321.

11. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
12. Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
13. Maki KC, Ridker PM, Brown WV, Grundy SM, Sattar N. The Diabetes Subpanel of the National Lipid Association Expert Panel. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S17-29.
14. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:390-9.
15. Sponseller CA, Morgan RE, Kryzhanovski VA, Campbell SE, Davidson MH. Comparison of the lipid-lowering effects of pitavastatin 4 mg versus pravastatin 40 mg in adults with primary hyperlipidemia or mixed (combined) dyslipidemia: a phase IV, prospective, US, multicenter, randomized, double-blind, superiority trial. *Clin Ther*. 2014;36:1211-22.
16. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;241:409-18.

PRESCRIPCIÓN Y USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS. REACCIONES ADVERSAS. INTERACCIONES. ADHERENCIA

DRA. MARTA ALCARAZ BORRAJO

La primera definición oficial de uso racional de medicamentos la estableció un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1985 (1): “Los pacientes deben recibir la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”. A pesar del tiempo transcurrido, es un concepto que no ha pasado de moda y que cobra especial interés en las personas mayores. En esta población, el proceso natural de envejecimiento da lugar a una serie de cambios fisiológicos que, en cuanto al tratamiento farmacológico se refiere, pueden modificar su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico respecto al conocimiento que se dispone de ellos obtenido en población adulta joven. Si a ello se suma que en general se trata de pacientes con más patologías (multimorbilidad), que pueden necesitar más fármacos (con

mucho frecuencia polifarmacia) y que la probabilidad de interacciones crece exponencialmente al ir agregando fármacos a un tratamiento (2), no es de extrañar que al amparo del uso racional del medicamento hayan surgido diferentes iniciativas y herramientas (optimización del tratamiento, programas de polimedicados, conciliación/reconciliación de la medicación, revisión estructurada de los tratamientos, criterios Beers, criterios STOPP/START, etc.) que lo que persiguen es una prescripción adecuada de medicamentos que esté adaptada a las características de las personas mayores.

La prescripción adecuada de medicamentos implica la utilización de fármacos con evidencia clara de beneficio y la retirada de todos aquellos que no hayan demostrado eficacia o que esta sea controvertida y de fármacos con una relación beneficio-riesgo desfavorable para el paciente (3, 4), sin olvidar las preferencias expresadas por el paciente (5, 6).

Para poder evaluar la adecuación de la medicación en el contexto de un paciente concreto, hay que tener en cuenta tanto las necesidades del paciente en relación a la medicación como los aspectos técnicos relacionados con el uso racional del medicamento y el beneficio de la medicación para este paciente y sus necesidades. Por lo tanto, debe considerarse la calidad y esperanza de vida, así como el tiempo necesario para obtener un beneficio clínico de la medicación (3).

El paciente mayor es especialmente vulnerable a la prescripción inadecuada de medicamentos por razones propias del envejecimiento y de la comorbilidad que se han mencionado anteriormente, pero no hay que olvidar que también contribuyen otras circunstancias propias del sistema sanitario, como es la atención por múltiples especialistas en diferentes niveles asistenciales. Desde un punto de vista conceptual, la prescripción inadecuada puede deberse tanto al uso de fármacos que causan daño como a la omisión de fármacos necesarios para tratar o prevenir una patología o problema de salud. Esta omisión también genera costes sanitarios por incremento de las visitas médicas, reingresos hospitalarios o visitas a urgencias (7-9). En este sentido, la guía (10) del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sobre optimización de medicamentos (10) hace suyo el concepto de polimedi-

cación apropiada, definida como “la prescripción para una persona con patologías complejas o para múltiples patologías en la cual el uso de medicamentos ha sido optimizado y en la cual los medicamentos son prescritos según la mejor evidencia”.

Situándonos en el paciente mayor diabético con hiperlipidemia, las recomendaciones sobre el tratamiento con estatinas son muy variadas. Por un lado, en la primera edición de los criterios START (*Screening Tool to Alert to the Right Treatment*) (7) se consideraba como tratamiento adecuado la utilización de estatinas en:

- Pacientes con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, que tuvieran una esperanza de vida superior a 5 años y con independencia para las actividades básicas de la vida diaria.
- Pacientes con diabetes mellitus en los que coexisten uno o más factores de riesgo cardiovascular mayores.

Sin embargo, en la segunda edición de los criterios STOPP/START (8, 9) no se ha incluido la utilización de estatinas en pacientes diabéticos por falta de evidencia sólida que apoye la indicación. No obstante, tampoco se considera como un criterio STOPP (*Screening Tool of Older Peoples's Prescriptions*), por lo que cabría pensar que, en caso de que hubiera estado bien indicado

en su momento, no sería necesario retirar la medicación, excepto si aparecieran efectos adversos graves, en situaciones terminales, deterioro cognitivo grave, preferencia del paciente... En la versión de 2015, solamente estaría indicado iniciar tratamiento para la prevención secundaria de un evento, salvo que el paciente esté en situación terminal o su edad sea superior a 85 años.

Por el contrario, a favor de la utilización de estatinas en personas diabéticas mayores se posiciona la guía de práctica clínica de 2016 de la American Diabetes Association (ADA) (11), que, aunque reconoce la limitación de la evidencia disponible, recomienda la utilización de estatinas a dosis moderadas en pacientes diabéticos mayores de 75 años sin factores de riesgo cardiovascular adicionales y a dosis moderadas o altas en aquellos en los que coexistan otros factores de riesgo. Un consenso de expertos publicado en 2012 (12) recomienda la utilización de estatinas en pacientes mayores diabéticos, no establece a qué dosis, excepto en casos de deterioro cognitivo de moderado a grave, terminales o estados de salud graves. Igualmente, la guía de la European Diabetes Working Party for Older People de 2011 (13) recomienda la utilización de estatinas en personas mayores sin eventos previos cuyo riesgo cardiovascular calculado sea elevado. Aunque no concreta edades, debe referirse a per-

sonas menores de 80 años, ya que en personas mayores de esa edad no hay tablas que permitan estimar el riesgo de eventos en los próximos años.

Mientras que la indicación de estatinas para reducir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (coronaria o ictus isquémico no cardioembólico) no plantea dudas, no se puede decir lo mismo en pacientes que no han tenido eventos previos. El porqué de las discrepancias entre recomendaciones radica en la ausencia de ensayos clínicos realizados específicamente en personas mayores diabéticas que evalúen la eficacia del tratamiento hipolipemiante en reducción de eventos. Para unos, la falta de información acerca del beneficio clínico y de datos de seguridad en población mayor con pluripatología y polimedicada supone una llamada a la prudencia y a la individualización de las decisiones, ya que añadir un medicamento en muchos de estos pacientes podría suponer un incremento del riesgo de efectos adversos, del potencial de interacciones y complicar la adherencia a los tratamientos. Para otros, el beneficio que las estatinas han demostrado en ensayos clínicos realizados en ancianos no diabéticos y en los realizados en población diabética adulta que no son ancianos serían extrapolables al paciente mayor diabético en el cual se concentra un porcentaje muy im-

portante de los casos incidentes (14) de eventos cardiovasculares. Estos son los estudios que se van a revisar a continuación.

■ ¿QUÉ DATOS DE EFICACIA DE FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES EN REDUCCIÓN DE EVENTOS SE DISPONE EN PACIENTES MAYORES?

Las estatinas se consideran los fármacos de elección para el tratamiento de la dislipemia. Solo hay un ensayo clínico publicado específicamente realizado en personas mayores. El resto de la información disponible se basa en datos de subgrupos de pacientes mayores incluidos en grandes ensayos clínicos.

- El estudio PROSPER (15-17) se realizó en población entre 70 y 82 años con enfermedad vascular establecida o bien con alto riesgo de desarrollarla. Se diseñó con el objetivo de responder a la pregunta de si iniciar el tratamiento con pravastatina era eficaz a la hora de reducir el riesgo de eventos cardio y cerebrovasculares; por otro lado, exploró la eficacia que podrían tener las estatinas en el deterioro de la función cognitiva y la discapacidad. Para ello se reclutaron 5.804 personas, la edad media fue de 75 años, con media de colesterol LDL 147 mg/dl, HDL 50 mg/dl, una puntuación

en el *Mini Mental Score* ≥ 24 (media de 28) y que hubieran demostrado buen cumplimiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían tenido un evento previo y al 50% restante se les consideraba de alto riesgo al tener asociado al menos un factor de riesgo cardiovascular: tabaco, diabetes o hipertensión. Tras 3 años de seguimiento, el tratamiento con pravastatina 40 mg diarios mostró reducir aproximadamente un 15% la incidencia de la variable combinada de mortalidad coronaria, infarto de miocardio no mortal e ictus mortal o no mortal en la población global; el beneficio fue debido fundamentalmente a la reducción de eventos coronarios. El número de pacientes de las características de los incluidos en ensayo que eran necesarios tratar (NNT) durante 3 años para evitar que uno tuviera alguno de los eventos que componían la variable principal combinada fue de 47.

No hubo diferencias en la prevención del deterioro cognitivo ni en la discapacidad. Los resultados en los subgrupos predefinidos muestran que el efecto parece más pronunciado en prevención secundaria que en primaria; en cuanto a los pacientes diabéticos, los resultados son difíciles de interpretar, ya que el número incluido es muy pequeño.

- Se está llevando a cabo el ensayo clínico STAREE (*STAtins for*

Reducing Events in the Elderly), que tiene previsto reclutar una cohorte de más de 12.000 personas mayores de 70 años aparentemente sanas que viven de forma independiente en la comunidad, con el objetivo de estudiar el beneficio de las estatinas en comparación con placebo en cuanto a la supervivencia global o la supervivencia libre de discapacidad, medido como necesidad de atención residencial permanente. El ensayo tiene una duración prevista de 5 años (18).

OTROS ESTUDIOS CON SUBGRUPOS DE PACIENTES MAYORES

El estudio *Heart Protection Study* (HPS) (19) es uno de los ensayos clínicos más importantes realizados hasta el momento. Se diseñó con el objetivo de responder a una serie de cuestiones relacionadas con el beneficio de las estatinas (simvastatina 40 mg) en grupos específicos de población de alto riesgo para los cuales la evidencia, en ese momento, era muy limitada, como era el caso de los ancianos, pacientes con ictus previo o diabéticos, entre otros. Para poder responder a estas cuestiones reclutaron un importante número de pacientes entre 40 y 80 años, de los cuales el 28% (5.806) eran mayores de 70 años al inicio del ensayo. Los pacientes fueron seleccionados por tener un riesgo elevado de cardiopatía isquémica en los próximos

5 años: pacientes de prevención secundaria, diabéticos o hipertensos. En la población total del estudio, el tratamiento con simvastatina 40 mg en lugar de placebo redujo el riesgo de mortalidad coronaria, el riesgo de infarto de miocardio, el riesgo de ictus no mortal y el de revascularizaciones. Cuando se analizó el beneficio de la simvastatina en la reducción de eventos vasculares graves por tramos de edad, no se encontraron diferencias en el beneficio que se obtenía en los menores de 65 años del beneficio que proporcionaba en pacientes entre 65 y 70 años o en mayores de 70 años (tabla 1).

Los ensayos ALLHAT-LLT (20) y ASCOT-LLA (21), son otros de los estudios que en su población incluyeran un número importante de personas mayores, en concreto, el 55% de los pacientes aleatorizados en el primero y el 45% en el segundo tenía más de 65 años. En el ALLHAT-LLT (20), el objetivo principal era estudiar si pravastatina comparada con atención estándar en pacientes con hipertensión, dislipemia moderada y, al menos, un factor de riesgo adicional de enfermedad coronaria reducía la mortalidad por cualquier causa. Se incluyeron 10.355 pacientes, de los cuales 5.707 tenían más de 65 años, el 14% tenían historia previa de enfermedad coronaria y un 35% diabetes tipo 2. A los 6 años de seguimiento la tasa de mortalidad total en el grupo tratado con pravastatina fue similar a la tasa de

eventos encontrada en el grupo de atención estándar. Tampoco se encontraron diferencias en ninguno de los tipos de mortalidad analizados: coronaria, ictus o por otras causas cardiovasculares. Esto mismo que se encontró en la población total del estudio es aplicable a las personas mayores de 65 años.

Por el contrario, en el ASCOT-LLA (21) se encontró una reducción de eventos coronarios, mortales o no, en el grupo de pacientes hipertensos y con al menos tres factores de riesgo cardiovascular, entre ellos diabetes, tratados con atorvastatina 10 mg, con un NNT elevado, 94 (IC95%: 30 a 215). El estudio fue finalizado antes de tiempo, lo cual limita la interpretación de los resultados, ya que los ensayos clínicos que se interrumpen antes de lo previsto sobreestiman el efecto beneficioso de los tratamientos, especialmente cuando el número de eventos es pequeño (22, 23).

METAANÁLISIS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

En los metaanálisis (24, 25) que se han realizado agrupando los datos del PROSPER y los subgrupos de pacientes mayores incluidos en los ensayos clínicos, se observa que las estatinas reducen el riesgo de un primer evento, ya sea infarto de miocardio o ictus, pero no reducen el riesgo de mortalidad cardiovascular o total. Lo que se traduce en

que, tratando a 100 personas de edad media de 73 años, sin antecedentes de eventos, pero con riesgo elevado por acumulación de factores de riesgo cardiovascular durante 3,5 años, se evitaban 1,5 infartos de miocardio y 0,9 ictus, sin disminuir la mortalidad (24).

¿QUÉ DATOS DE EFICACIA DE FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES EN REDUCCIÓN DE EVENTOS SE DISPONE EN PACIENTES CON DIABETES?

No hay ensayos clínicos realizados específicamente en personas mayores para evaluar la eficacia de las estatinas en reducción de eventos. El beneficio en este grupo de población se extrapola de los ensayos clínicos en población diabética adulta joven.

Los ensayos clínicos en pacientes diabéticos han mostrado resultados dispares. En el estudio CARDS (26), realizado en pacientes sin eventos previos, pero con al menos un factor de riesgo (hipertensión arterial, retinopatía, tabaquismo o micro/macroalbuminuria), hubo una reducción absoluta de riesgo de eventos cardiovasculares graves de un 1,9%, es decir, que podría esperarse que el tratamiento con atorvastatina 10 mg evite al menos 37 eventos vasculares mayores por cada 1.000 pacientes de características similares a los del

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PERSONAS MAYORES

Ensayo clínico	Pacientes	Intervención/comparación	Población incluida	Variable principal	Resultado
PROSPER ¹⁶ 3,2 años de seguimiento	Hombres y mujeres de 70-82 años; con enfermedad vascular (coronaria, cerebral, o periférica) o con riesgo aumentado por: tabaco, HTA o diabetes; con CT entre 155-350 mg/dl; triglicéridos < 530 mg/dl.	Pravastatina 40 mg (N: 2.891). Placebo (N: 2.913).	Edad media (DE): 75 (3). Mujeres: 51,7% . N.º de pacientes en prevención secundaria: 2.565 (44%). Diabetes: 10,7%. Fumadores: 27%. HTA: 62%.	Mortalidad coronaria, IAM no mortal, ictus mortal o no mortal.	Población total: 14,1% vs. 16,2% HR: 0,85 (0,74-0,97) NNT: 47 (25-359) Subgrupos de interés Prevención primaria: HR: 0,94 (0,77-1,15) Prevención secundaria: HR: 0,78 (0,66-0,93) Diabetes: HR: 1,27 (0,9-1,8) No diabetes: HR: 0,79 (0,69-0,91)
HPS ¹⁹ 5 años de seguimiento HPS diabetes ²⁷	Hombres y mujeres entre 40-80 años con CT ≥ 135 mg/dl; con riesgo sustancial de muerte por enfermedad coronaria a 5 años debido a un antecedente de (i) enfermedad coronaria; o (ii) ictus, AIT, claudicación intermitente, endarterectomía carotídea, otra cirugía arterial o angioplastia; o (iii) DM (tipo 1 o tipo 2); o (iv) HTA.	Simvastatina 40 mg (N: 10.269). Placebo (N: 10.267).	Edad < 65 años: 9.839 (48%). 65-70 años: 4.891 (24%). >70 años: 5.806 (28%). Hª de IM enfermedad coronaria: 65%. Hª de ictus: 9%. Diabetes: 19,4% (N: 5.693).	Mortalidad vascular y no vascular, eventos vasculares graves (coronario, ictus, revascularizaciones).	Eventos vasculares graves: Población total: 19,8% vs 25,2% HR: 0,76 (0,72-0,81) NNT: 18 (15-24) Subgrupos de interés < 65 años: HR: 0,77 (0,71-0,83) 65-70 años: HR: 0,77 (0,7-0,85) > 70 años: HR: 0,82 (0,75-0,9) Diabéticos: HR: 0,81 (0,73-0,89) No diabéticos: HR: 0,78 (0,73-0,83) > 65 a diabetes: HR: 0,82 (0,73-0,93) > 65 a no diabetes: HR: 0,8 (0,73-0,85)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PERSONAS MAYORES (continuación)

Ensayo clínico	Pacientes	Intervención/comparación	Población incluida	Variable principal	Resultado
ALLHAT-LLT ²⁰ 6 años de seguimiento	Mayores de 55 años, hipercolesterolemia moderada, hipertensión participantes + 1 factor de riesgo cardiovascular.	Pravastatina 40 mg (N: 5.170). Cuidado habitual (N: 5.185).	Edad media (DE): 66 (7). > 65 años: 5.707 (55%). Hª de IM enfermedad coronaria: 14,2%. Diabetes: 35% (N: 3.638).	Mortalidad total.	Población total: 14,9% vs. 15,3% HR: 0,99 (0,89-1,11) NS Subgrupos de interés < 65 años: HR: 0,93 (0,74-1,16) > 65 años: HR: 1,01 (0,89-1,15) Diabéticos: HR: 1,03 (0,83-1,22) No diabéticos: HR: 0,96 (0,84-1,11)
ASCOT-LLA ²¹ 3 años de seguimiento	Pacientes hipertensos de edades 40-79 años con al menos otros tres factores de riesgo cardiovascular.	Atorvastatina 10 mg (N: 5.168). Placebo (N: 5.137).	Edad < 60 años: 3.735 (37%). > 60 años: 6.570 (63%). Hª de IM enfermedad coronaria: 0%; Hª de ictus: 9,7%; Diabetes: 24% (N: 2.532).	Infarto miocardio no fatal y muerte coronaria.	Población total: 1,9% vs. 3% HR: 0,65 (0,50-0,83) NNT: 94 (30-215) Subgrupos de interés < 60 años: HR 0,66 (0,41-1,06) > 60 años: HR: 0,64 (0,47-0,86) Diabéticos: HR: 0,84 (0,55-1,29) No diabéticos: HR: 0,56 (0,41-0,77)

HTA: hipertensión arterial. HR: *hazard ratio*. NNT: número de pacientes necesarios a tratar.

estudio tratados durante 4 años. En el estudio, solamente el 12% de la población aleatorizada (N: 240) eran personas mayores de 70 años. Se finalizó antes de tiempo, lo cual, como se comentó anteriormente, podría suponer sesgo de sobreestimación del beneficio (22, 23). Sin

embargo, en el estudio ASPEN (28), (37% de los pacientes incluidos eran mayores de 65 años, N: 448), que incluye pacientes con y sin eventos coronarios previos, no se encontraron beneficios en reducción de eventos en el grupo de pacientes tratados con atorvastatina 10 mg.

OTROS ESTUDIOS CON SUBGRUPOS DE PACIENTES DIABÉTICOS

Del estudio HPS19 se han publicado varios subanálisis de los resultados obtenidos en grupos concretos de población, entre ellos en pacientes diabéticos (27). El grupo de diabéticos incluyó 5.963 pacientes, de los cuales 2.592 tenían 65 años o más. Los resultados en este subanálisis indican que el beneficio que consiguen los pacientes diabéticos con simvastatina 40 mg es similar al que los pacientes no diabéticos, y lo mismo sucede en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de eventos frente a placebo en los subgrupos de pacientes diabéticos del estudio ALLHAT-LLT (20) ni los del estudio ASCOT-LLA (21). Pero no hay que olvidar que se trata de subestudios, por lo tanto, la fortaleza de estas evidencias son bajas y la indicación que generan, controvertida

METAANÁLISIS EN PACIENTES DIABÉTICOS SIN EVENTOS PREVIOS

El metaanálisis de De Vries (29) tiene como objetivo valorar la eficacia de las estatinas en disminución de eventos cardio y cerebrovasculares graves en pacientes diabéticos tipo 2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Para ello, se agruparon los datos de pacientes diabéticos de cuatro ensayos comen-

tados anteriormente (ASCOT-LLA, ASPEN, CARD, HPS), de los cuales tres estudiaron la eficacia de atorvastatina 10 mg y el cuarto, simvastatina 40 mg. Se encontró que las estatinas reducían el riesgo de eventos cardio y cerebrovasculares mayores en conjunto (RR: 0,75; IC95%: 0,67 a 0,85; NNT: 35), y de cada uno de ellos por separado:

- Ictus fatales y no fatales (RR: 0,69; IC95%: 0,51 a 0,92; NNT: 101).
- Infarto de miocardio fatal y no fatal (RR: 0,70; IC95%: 0,54 a 0,90; NNT: 86).

Sin embargo, no se encontró reducción de mortalidad por todas las causas (RR: 0,84; IC95%: 0,65-1,09). No se hizo análisis por grupos de edad.

En cuanto a la utilización de **fibratos**, en el estudio FIELD (30), que incluyó a casi 10.000 diabéticos tipo 2, el fenofibrato **no mostró beneficio en la prevención de eventos coronarios** (11,7 eventos/1.000 personas/año en el grupo de placebo *vs.* 10,4 eventos/1.000 personas/año en el grupo aleatorizado a fenofibrato) y **sí importantes efectos secundarios y un deterioro del control metabólico y renal** en el grupo de tratamiento.

La asociación de **estatina con fibrato** fue estudiada en el ensayo ACCORD (31), en el cual se quería estudiar si, en el contexto de un buen control de la glucemia, el con-

trol más agresivo de la dislipemia, combinando un fibrato (fenofibrato 160 mg/día) con simvastatina (20 mg en prevención primaria y 40 mg en prevención secundaria), daba lugar a un mayor beneficio en términos de reducción de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortal) que la simvastatina en monoterapia. Se incluyeron 5.518 diabéticos tipo 2 de alto riesgo, bien por haber tenido un evento cardiovascular previo o por tener asociados al menos dos factores de riesgo cardiovascular. Tras un seguimiento de casi 5 años, se vio que **añadir fenofibrato a simvastatina no mostró reducir más los eventos cardiovasculares que la simvastatina en monoterapia.**

■ SEGURIDAD DE LAS ESTATINAS

Las estatinas son fármacos seguros y generalmente bien tolerados. La probabilidad de efectos adversos se incrementa con la edad, con el incremento de dosis o cuando se utilizan de forma concomitante con algunos medicamentos que pueden interferir en su metabolismo y elevar los niveles plasmáticos.

Aunque en el marco de los ensayos clínicos la seguridad de las estatinas en personas mayores es similar al de adultos jóvenes, es difícil establecer su seguridad en población mayor real. El número de pacientes ma-

yores de 75 años incluidos en los ensayos clínicos es muy limitado, a esto se suma que los criterios de inclusión, exclusión y los periodos de prealeatorización de los ensayos clínicos hace que las características de la población estudiada sea muy seleccionada. En general, son más jóvenes, con menos comorbilidades y menor número de fármacos concomitantes que la población mayor a la cual se quieren extrapolar los resultados. Por otro lado, para ser incluidos en la fase de aleatorización, en la mayoría de los estudios debían haber demostrado previamente que toleraban estatinas, eran buenos cumplidores y no presentaban riesgo elevado de efectos adversos (función hepática o renal reducida). Por todo ello, es posible que los efectos adversos que se observen en la práctica clínica habitual, en una población mayoritariamente polimedicada y con deterioro de la función renal y/o hepática, pudieran ser mayores que los observados en los ensayos clínicos.

A nivel individual, y sobre todo en pacientes ya frágiles y con polifarmacia, es importante hacer un seguimiento minucioso de los posibles efectos adversos y estar atentos a las situaciones en las que el riesgo aumenta, tales como interacciones con medicamentos, deshidratación y comorbilidades (hipotiroidismo, alteraciones de la función renal y/o hepática) (32).

Otro factor a tener en cuenta son las dosis utilizadas. Cada vez es más frecuente que las guías de práctica clínica (11, 33, 34) recomienden dosis altas o intensivas en los pacientes de mayor riesgo (síndrome coronario agudo, cardiopatía isquémica estable, ictus e incluso en diabéticos de alto riesgo). No hay que olvidar, que la utilización de dosis altas de estatinas en comparación con dosis menores se ha relacionado con un incremento en la incidencia de efectos adversos que dan lugar a que pacientes, ya de por sí seleccionados, abandonen el tratamiento (NNH: 47; IC95%: 35-69), se produzcan elevaciones de transaminasas (NNH: 86; IC95%: 72-106) o, en menor medida, elevaciones de creatinina kinasa (CK) por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (NNH: 1.534; IC95%: 890-5.528) (35, 36).

Los principales efectos adversos de las estatinas son la toxicidad muscular, elevaciones de transaminasas y diabetes. El incremento del riesgo de ictus hemorrágicos y el deterioro de la función cognitiva son efectos que se han atribuido a la utilización de

estatinas, no obstante, no han sido confirmados.

TOXICIDAD MUSCULAR

Es un efecto adverso de clase de las estatinas, con un gradiente de gravedad que va desde la elevación asintomática de CK a mialgias y debilidad muscular, miositis y rabdomiólisis. Las mialgias son relativamente frecuentes, entre el 5-10% de los pacientes en tratamiento con estatinas, aunque es posible que en muchos de ellos no esté relacionado con la utilización de estatinas, al menos, cuando se utilizan a dosis medias. Sin embargo la incidencia de reacciones más graves, como miopatía/miositis (5/100.000 personas/año) y rabdomiólisis (1.6/100.000 personas/año) son poco frecuentes a dosis estándar (37).

El riesgo de daño muscular con las estatinas se incrementa en pacientes con factores de riesgo, entre ellos la edad, la dosis y cuando las estatinas se utilizan en combinación con otros medicamentos que interaccionan con las estatinas (tema que se tratará en otro apartado), o bien que dan lugar a efectos de miotoxicidad.

- Personas mayores (edad > 80 años).
- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo no controlado.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato.
- Alcoholismo.

Es probable que el incremento del riesgo de daño muscular asociado al uso de estatinas tenga un mayor impacto en adultos mayores, con menor reserva muscular, que en población joven, que en general tienen mayor masa muscular, más fuerza y mejor movilidad (38). Hasta qué punto los efectos adversos musculares de las estatinas junto con el aumento de la vulnerabilidad de las personas mayores pudieran, en conjunto, promover la sarcopenia y predisponer a caídas e incrementar la fragilidad, especialmente en los pacientes institucionalizados, es un tema que no está resuelto. Estas complicaciones no parecen observarse en estudios epidemiológicos retrospectivos; no obstante, estos estudios no incluyen a personas mayores de 80 años o a los pacientes más frágiles que viven en residencias. Pero apuntan a que en personas mayores que viven de forma independiente en la comunidad, las estatinas no parecen tener efecto en el deterioro de la función o en el incremento de la fragilidad (32). No obstante, cuando se termine el ensayo STAREE (18), previsto para finales de 2020, y se publiquen los resultados tendremos más información del papel de las estatinas en la supervivencia libre de discapacidad.

¿Son todas las estatinas iguales en cuanto al riesgo de efectos adversos musculares? Es una pregunta difícil de responder, ya que no tenemos estudios que comparen estatinas a dosis equipotentes, realizados en

práctica clínica real y con un periodo de seguimiento adecuado. En principio, los datos procedentes de metaanálisis de ensayos clínicos no parecen encontrar diferencias entre las distintas estatinas (39), pero sí con la dosis utilizada (35, 36).

En un análisis publicado de las notificaciones de sospechas de efectos adversos musculares relacionadas con el uso de estatinas en el periodo 2005-2011 (\approx 150.000 notificaciones) al sistema de farmacovigilancia de la Food and Drug Administration (FDA) (40), se observó que, en general, a mayor potencia de la estatina, mayor riesgo de efectos adversos musculares. La estatina asociada con un mayor riesgo fue rosuvastatina. Atorvastatina y simvastatina mostraron un riesgo intermedio, mientras que pravastatina, lovastatina y pitavastatina presentaron las menores tasas. La excepción fue fluvastatina, que, siendo la estatina menos potente, se asoció a un mayor riesgo, solo superado por el riesgo asociado a rosuvastatina.

La FDA (41), basándose en los hallazgos encontrados en el ensayo SEARCH, en el que hubo una mayor incidencia de miopatía en pacientes tratados con simvastatina 80 mg en comparación con los que estaban tratados con simvastatina 20 mg (0,9% *vs.* 0,03%), ha contraindicado la utilización de la dosis de 80 mg de simvastatina en la mayor parte de los pacientes. En España, lo mismo que en otros países europeos (42), se ha cambiado la ficha técnica de

simvastatina para informar de este hallazgo, pero no se ha contraindicado su utilización.

EFFECTOS ADVERSOS HEPÁTICOS

Durante el tratamiento con estatinas, normalmente al poco tiempo de iniciado este, pueden aparecer elevaciones moderadas de transaminasas séricas (menos de tres veces el límite superior de la normalidad). En general, son transitorias, no suelen acompañarse de otros síntomas y no suele ser necesaria la interrupción del mismo.

El tratamiento con terapia intensiva en comparación con dosis moderadas de estatinas se ha asociado con un incremento del riesgo de elevaciones de transaminasas (35, 36), aunque no se ha asociado a un incremento de enfermedad hepática. Pueden encontrarse elevaciones mayores de tres veces el límite superior de la normalidad en el 1% de pacientes a dosis bajas o intermedias, y en el 2-3% de aquellos con dosis altas.

Las estatinas están contraindicadas en enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas cuando su nivel se encuentre tres veces por encima del límite superior de la normalidad.

INCREMENTO DEL RIESGO DE DIABETES

Las estatinas a cualquier dosis pueden incrementar el riesgo de aparición de

diabetes en pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad (glucemia en ayunas aumentada antes de iniciar el tratamiento, historia de hipertensión arterial, aumento de triglicéridos o elevado índice de masa corporal). El riesgo de nuevos casos de diabetes es mayor con las dosis altas que con las bajas-moderadas (43). No obstante, el balance beneficio-riesgo de las estatinas se mantiene claramente favorable: un nuevo caso de diabetes por cada 225 pacientes, superado por el beneficio de evitar 5,4 eventos cardiovasculares por cada 225 pacientes (44). Por lo que, en general, las guías recomiendan no suspender la estatina, siempre y cuando esta estuviera bien indicada, si durante el tratamiento se producen elevaciones de glucemia o de HbA1c (45).

Tras la publicación de varios estudios que apuntaban que la utilización de estatinas se asociaba con un ligero incremento de la aparición de diabetes, la Agencia Europea del Medicamento llevó a cabo una evaluación basada en todos los datos disponibles en el que se confirmaba la relación causal entre el uso de estatinas y la aparición de diabetes (46). Sin embargo, un reciente estudio ha afirmado que la utilización de pitavastatina no afecta al metabolismo hidrocarbonado o al desarrollo de diabetes comparado con placebo u otras estatinas (47). Esto ha quedado recogido en la correspondiente ficha técnica de pitavastatina (48).

RIESGO DE ICTUS HEMORRÁGICO

La hipótesis de que el descenso de los niveles de colesterol pudiera estar asociado con un incremento del riesgo de hemorragia cerebral comenzó con una serie de estudios epidemiológicos en los cuales se encontró una débil asociación; no obstante, estos estudios tienen serias limitaciones para poder concluir sobre causalidad. Con la publicación de un análisis *post-hoc* del ensayo SPARCL (prevención secundaria de ictus) (49, 50) se volvió a reactivar el debate. En este análisis se encontró un aumento de ictus hemorrágico (HR: 1,6; IC95%: 1,08-2,55) en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg, especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio.

Los metaanálisis (51-53) que incluyen datos de subgrupos de pacientes con ictus y/o accidente isquémico transitorio previo encuentran un incremento de ictus hemorrágico en la misma línea de los obtenidos en el SPARCL, lo cual es lógico, ya que la mayor parte de los pacientes proceden de ese ensayo. Por el contrario, los últimos metaanálisis publicados (54), independientemente de la dosis de estatina o la indicación, no muestran que el tratamiento con estatinas esté asociado a un incremento del riesgo de ictus hemorrágico. Por ahora, estos datos llevan a pensar que las estatinas por sí mismas, con los descensos de colesterol que producen, no parecen incrementar el riesgo de ictus hemo-

rrágico; no obstante, se desconoce la seguridad que tiene la utilización de estatinas en pacientes con antecedentes de ictus hemorrágico.

FUNCIÓN COGNITIVA

La relación entre la utilización de estatinas y la función cognitiva es objeto de controversia. Por un lado, estudios biológicos y epidemiológicos sugieren que los niveles altos de colesterol sérico pueden promover procesos patológicos que contribuyen a la patología de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, por lo que se especulaba que el tratamiento con hipolipemiantes podría reducir el riesgo de contraer enfermedad de Alzheimer. No obstante, dos revisiones de la fundación Cochrane (55, 56) concluyen que no hay pruebas suficientes para recomendar el uso de las estatinas ni en la prevención ni en el tratamiento de la demencia.

Por otro lado, en 2012, la FDA (41), basándose en notificaciones espontáneas, estudios observacionales y ensayos clínicos, alertó de la posible relación de la utilización de estatinas y pérdidas de memoria en mayores de 50 años. Los informes sobre la pérdida de memoria, olvidos y confusión, generalmente no graves y que revertían tras la suspensión del tratamiento, implicaban a todas las estatinas. Posteriormente, se ha publicado un nuevo metaanálisis (27 estudios de los cuales tres son ensayos controlados aleatorios, el

resto son observacionales) en el que se analiza el efecto de las estatinas sobre la función cognitiva (enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, rendimiento cognitivo...). Aunque reconocen la baja calidad de los estudios incluidos en la revisión, los datos apuntan a que las estatinas tienen un efecto neutro sobre la función cognitiva y que es necesaria más información acerca de las dosis altas.

■ INTERACCIONES (57)

Las estatinas presentan gran afinidad por la HMCoA reductasa sin actuar sobre otras enzimas o receptores, por lo que no van a afectar a la actividad de otros fármacos. Sin embargo, cuando se administran conjuntamente con otros medicamentos, su actividad sí se puede ver

afectada. Esto ocurre fundamentalmente cuando se interfiere en su metabolismo, de manera que, si este se ve reducido, aumentan sus concentraciones plasmáticas y podrían producirse problemas de toxicidad, generalmente musculares.

No todas las estatinas van a interactuar con los mismos fármacos ni en la misma magnitud, ni todos los pacientes se van a ver afectados de la misma manera. De forma general:

- La actividad farmacológica de simvastatina y lovastatina se van a ver afectadas por fármacos que inhiban o induzcan su metabolismo a través del citocromo P450, mayoritariamente el 3A4 (CYP3A4). Los niveles de atorvastatina también se van a ver afectados por estos fár-

TABLA 2. INTERACCIONES MÁS FRECUENTES DE LAS ESTATINAS

Fármacos	Mecanismo	Estatina afectada	Recomendación	Efecto
Fibratos	Inhibidor OATP1B1.	Todas.	Evitar gemfibrozilo. Bezafibrato y fenofibrato, la administración conjunta con estatinas requiere monitorización por riesgo de efectos adversos musculares.	Aumento del riesgo de efectos adversos (miopatía).
Macrólidos Antifúngicos azólicos Danazol	Inhibidores potentes CYP3A4.	Simvastatina. Lovastatina.	Contraindicado mientras dure el tratamiento con el fármaco inhibidor.	
		Atorvastatina.	Evitar administración conjunta. Si no es posible reducir dosis de atorvastatina.	

TABLA 2. INTERACCIONES MÁS FRECUENTES DE LAS ESTATINAS
(continuación)

Fármacos	Mecanismo	Estatina afectada	Recomendación	Efecto
Amiodarona Antagonistas del calcio	Inhibidores moderados CYP3A4.	Simvastatina. Lovastatina.	Con diltiazem D. Máxima simvastatina. Con amiodarona, amlodipino o verapamilo D. Máxima simvastatina 20.	Aumento del riesgo de efectos adversos (miopatía).
		Atorvastatina.	Precaución.	
		Simvastatina, atorvastatina, lovastatina.	Contraindicado el zumo de pomelo. Precaución cuando se administren conjuntamente con cilostazol.	
Zumo de pomelo Cilostazol	Inhibidor CYP3A4.	Simvastatina, atorvastatina, lovastatina.	Contraindicado el zumo de pomelo. Precaución cuando se administren conjuntamente con cilostazol.	Aumento del riesgo de efectos adversos (miopatía).
Ciclosporina	Inhibidor CYP3A4, OATP1B1.	Todas.	Rosuvastatina y pitavastatina.	
			Lovastatina: D. Máxima 20 mg.	
			Simvastatina y atorvastatina: D. Máxima 10 mg. Pravastatina y fluvastatina: precaución.	
Eritromicina		Pitavastatina.	Evitar administración conjunta.	Aumento del riesgo de efectos adversos (miopatía).
		Pravastatina.	Precaución.	
Dronedarona	Inhibidor CYP3A4, OATP1B1.	Todas.	Precaución. Reducir dosis estatina.	Aumento del riesgo de efectos adversos (miopatía).
Fluconazol	Inhibidores CYP2C9.	Fluvastatina.	Precaución.	
Colchicina	Competencia CYP 3A4 y Pgp.	Simvastatina, lovastatina, atorvastatina y fluvastatina.	Precaución.	Aumento del riesgo de efectos adversos (miopatía).
Rifampicina, carbamacepina	Inductores CYP3A4.	Simvastatina, atorvastatina, lovastatina.	Podría ser necesario ajustar dosis de la estatina.	
Resinas	Reducción, absorción.	Todas.	Separar administración hipolipemiantes.	Alteraciones INR.
ACO		Todas.	Monitorizar INR.	
Digoxina		Atorvastatina (principalmente a dosis altas).	Monitorizar digoxina.	↑ Toxicidad digoxina.

(a) Tabla adaptada de Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular (actualización parcial octubre 2015). SERMAS. Criterios n.º 5. 2015. Madrid.

Macrólidos: eritromicina, claritromicina, telitromicina.

Antifúngicos azólicos: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol. Precaución con voriconazol.

Antagonistas del calcio: amlodipino, verapamilo, diltiazem.

macos, aunque en menor medida que con simvastatina.

- Fluvastatina se va a ver afectada por fármacos que inhiban o induzcan la actividad del CYP2C9.
- Pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina no parece que se vean afectadas por fármacos inductores o inhibidores de la actividad del citocromo P450, pero sí por fármacos inductores o inhibidores del transportador de membrana OATP1B1, que favorece la entrada de la estatina al hepatocito.

INTERACCIONES ENTRE ESTATINAS E INHIBIDORES DE PROTEASA PARA EL TRATAMIENTO DEL VIH Y ANTIVIRALES DIRECTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La administración conjunta de estatinas e inhibidores de la proteasa o de antivirales directos para el tratamiento del virus de la hepatitis C puede dar lugar a incremento del riesgo de toxicidad de la estatina, principalmente reacciones adversas musculares, por lo que es recomendable consultar las fichas técnicas de los medicamentos si algún paciente está en tratamiento con alguno de estos fármacos.

ADHERENCIA

Tan importante como la selección del medicamento adecuado, a la

dosificación correcta en la cual se han tenido en cuenta otros fármacos, otras enfermedades, la calidad y esperanza de vida, es que el paciente se tome la medicación adecuadamente.

Ya en 2004, la OMS consideraba la falta de adherencia como un problema prioritario de salud pública. La repercusión de una adherencia deficiente crece a medida que se incrementa la carga de la enfermedad crónica. Las consecuencias se traducen en la disminución de los resultados en salud, hasta el punto que, según la OMS, “aumentar la efectividad de las intervenciones sobre adherencia terapéutica puede tener una repercusión mucho mayor sobre la salud de la población que cualquier mejora de los tratamientos médicos específicos” (2).

Entre los factores que influyen en la falta de adherencia destacan la edad avanzada, la polifarmacia, la duración del tratamiento, las enfermedades asintomáticas, entre otros (2). En un estudio que se publicó en 2011 (58), se entrevistaba a 356 personas de edad avanzada (media de edad 76 años) que vivían en la comunidad y se preguntaba acerca de su disposición a tomar medicamentos para la prevención primaria del infarto de miocardio. Se aplicaron diferentes escenarios de beneficio y de gravedad de efectos adversos. En él se observó que las personas entrevistadas daban mucha importancia a los efectos adversos y que su disposición a tomar

medicamentos era relativamente insensible a los beneficios, dando poca importancia a pequeñas mejoras en la reducción de eventos.

Son varios los estudios observacionales que muestran la falta de adherencia a los tratamientos para patologías cardiovasculares, incluyendo estatinas, tanto en población joven como en población mayor (59), ya sea en pacientes de prevención secundaria o en aquellos en los que el riesgo es menor. Las consecuencias clínicas de esta falta de adherencia son importantes, tal y como reflejan los resultados de una revisión sistemática (60), cuyo objetivo era determinar hasta qué punto la falta de adherencia a medicamentos para enfermedades cardiovasculares influía en la mortalidad total y en el desarrollo de eventos cardiovasculares. Se incluyeron 44 estudios prospectivos, que incluían casi dos millones de participantes. De forma general, el 60% (IC95%: 52-68) se consideró que tenían buena adherencia a la medicación, similar a los diferentes grupos de medicamentos (estatinas, antihipertensivos, antidiabéticos, aspirina). Se estimó que un considerable porcentaje de eventos cardiovasculares (\approx 9% en Europa) se pueden atribuir a la mala adherencia exclusivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nairobi Conference - Experts Recommend National Drug Policies and Broader WHO Strategy. *Essential Drugs Monitor* No. 002. 1986.
2. Aranguren A, Calvo MJ, Del Amo C, et al. *Farmacología y envejecimiento. Los medicamentos en las personas mayores.* Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. 2015.
3. Amado Guirado E, Durán Parrondo C, Izko Gartzia N, Massot Mesquida H, Palma Morgado D, Rodríguez Palomar G, et al. *Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico.* www.sefap.org.
4. Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A. *Polimedición y salud: estrategias para la adecuación terapéutica.* Barcelona. 2011.
5. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. *Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity.* *J Am Geriatr Soc.* 2012;60: E1-25.
6. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Pillans PI, Mitchell CA. *Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations.* *Evid Based Med.* 2013;18:121-4.
7. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. *Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START.* *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2009;44:273-9.
8. Delgado Silveira E, Montero Errasquin B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. *Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START.* *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2015;50: 89-96.
9. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN3, Ryan C4, Gallagher P.

- STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.
10. NICE. Medicines optimization: the safe and effective use of medicines to enable the best possible outcomes. Guidance and guidelines. <http://www.nice.org.uk>.
 11. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2016;39:S60-71.
 12. Kirkman MS, Jones Briscoe V, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2342-56.
 13. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodriguez Mañas L; European Diabetes Working Party for Older People 2011 clinical guidelines for type 2 diabetes mellitus. Executive summary. *Diabetes Metab*. 2011;37(Suppl. 3):S27-38.
 14. Guijarro C, Brotons C, Camarrelles F, Medrano MJ, Moreno JL, Del Río A, et al. Primera Conferencia Española de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica. Prevención cardiovascular. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
 15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
 16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, et al. The design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Am J Cardiol*. 1999;84:1192-7.
 17. Ford I, Blauw GJ, Murphy MB, Shepherd J, Cobbe SM, Bollen EL, et al. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002;3:8.
 18. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>.
 19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
 20. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288:2998-3007.
 21. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in ASCOT-LLA: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
 22. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303:1180-7.
 23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64:407-15.
 24. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, Vassallo E, Ruggiero D, Rosano G, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients

- without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:131-42.
25. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
26. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
27. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
28. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*, 2006;29:1478-85.
29. De Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs*. 2012;72:2365-73.
30. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
31. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
32. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and Treatment of Older Patients With Hypercholesterolemia: A Clinical Review. *JAMA*. 2014;312:1136.
33. NICE. CG67 Lipid modification: NICE guideline. NICE<http://www.nice.org.uk>.
34. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 November. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
35. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther*. 2007;29:253-60.
36. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32:1409-15.
37. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97:52C-60C.
38. Hilmer S, Gnjdic D. Statins in older adults. *Aust Prescr*. 2013;36:79-82.
39. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative Tolerability and Harms of Individual Statins: A Study-Level Network Meta-Analysis of 246 955 Participants From 135 Randomized, Controlled Trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:390-9.
40. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A survey of the FDA's AERS

- database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PloS One*. 2012;7:e42866.
41. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
 42. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). www.mhra.gov.uk. Simvastatin: increased risk of myopathy at high dose (80 mg) <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON085169>.
 43. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
 44. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, De Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
 45. NICE. CG 181. Lipid modification Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. <http://www.nice.org.uk/guidanceNBK55501/>.
 46. Pharmacovigilance Working Party, European Medicines Agency. HMG-CoA reductase inhibitors – Risk of new onset diabetes <http://www.ema.europa.eu>.
 47. Vallejo A, Seshasai SRK, Kurogi K, Michischita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;241:400-18.
 48. Ficha técnica de pitavastatina: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/73040/FichaTecnica_73040.html. Último acceso el 31 de mayo de 2016.
 49. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
 50. Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2009;72:1448.
 51. Vergouwen MDI, De Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke J Cereb Circ*. 2008;39:497-502.
 52. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453-63.
 53. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2009.
 54. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:2233-42.
 55. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. In: *The Cochrane Collaboration* (ed.) *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
 56. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*; 7.
 57. Criterios de utilización de fármacos hipolipemiantes para el tratamiento y control de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular. Criterios No 5. Madrid. Actualización parcial octubre 2015.

58. Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Arch Intern Med.* 2011;171:923-8.
59. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 2002;288:462-7.
60. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34:2940-8.

Patrocinado por

ESTEVE
más cerca

106008

