

Aterogénesis. Factores de riesgo cardiovascular en el anciano

Juan Lima
Vicent Fonollosa
Miquel Vilardell

Unidad de Lípidos.
Servicio de Medicina
Interna
Hospital General
Vall d'Hebron

Introducción

El término arteriosclerosis se refiere a un conjunto de trastornos de las arterias que cursan con engrosamiento y endurecimiento de la pared arterial. La aterosclerosis es un tipo de arteriosclerosis que afecta a arterias de mediano y gran calibre, y se caracteriza por el depósito de lípidos en la íntima vascular. Entre los vasos típicamente afectados destacan las arterias coronarias, la arteria aorta y sus principales ramas, y las arterias cerebrales.

En el caso de las arterias coronarias, la aterosclerosis coronaria es con mucho, la principal causa de cardiopatía isquémica. Las enfermedades cerebrovasculares constituyen un grupo heterogéneo de trastornos, entre los cuales los ictus isquémicos representan el 80%, y dentro de este grupo los de origen aterotrombótico aproximadamente el 15-40%.

La aterosclerosis constituye, por lo tanto, el sustrato patológico de las enfermedades cardiovasculares, que a su vez representan la principal causa de muerte en los países industrializados. Sin duda, la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular son las principales causas de muerte e incapacidad en el anciano.

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial, que se ha relacionado con numerosos factores de riesgo cardiovascular. Los avances en los últimos años en el conocimiento de las bases celulares y moleculares de esta enfermedad, así como en el tratamiento de los factores de riesgo, se han reflejado en una disminución de la mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, los datos de estudios autópsicos y la inclusión cada vez más frecuente de personas ancianas en los estudios epidemiológicos y de intervención farmacológica, han permitido definir algunos rasgos diferenciales de la aterosclerosis en este grupo de población.

Fisiopatología de la aterosclerosis

Se diferencian tres fases evolutivas en la formación de la placa de ateroma: la estría grasa, la placa fibrosa y la lesión complicada. La estría grasa constituye la lesión inicial que ya puede observarse en los primeros años de vida. Al principio está formada por macrófagos y linfocitos T y a medida que evoluciona aparecen las primeras células musculares lisas. Los macrófagos están cargados de lípidos, fundamentalmente colesterol libre y ésteres de colesterol dando lugar a la formación de las células espumosas. Estas lesiones no obstruyen el flujo sanguíneo y clínicamente son asintomáticas. Las estrías grasas se observan en los mismos territorios donde aparecen las placas fibrosas por lo que se consideran lesiones precursoras, aunque no necesariamente se produce la evolución de un tipo a otro de lesión. La placa fibrosa se considera una lesión avanzada de la enfermedad y se observa ya en la tercera década de la vida en aquellos grupos de población con alto riesgo de aterosclerosis. La génesis de esta lesión se halla estrechamente ligada con la migración de células musculares lisas desde la capa media arterial a la íntima, donde modifican su fenotipo y adquieren la propiedad de sintetizar grandes cantidades de tejido conjuntivo para formar la matriz extracelular y la cápsula fibrosa de la placa. En el interior de la lesión existe un depósito variable de lípidos y detritus celulares que forman el núcleo lipídico. A diferencia de la estría grasa, la placa fibrosa protuye en la luz vascular y puede conducir a una obstrucción total del flujo sanguíneo. En la edad media de la vida se pueden encontrar ambos tipos de lesiones, lo que sugiere que el proceso de formación de placas de ateroma continúa a lo largo de toda la vida.

Cuando en la placa aterosclerótica se observan fenómenos de ulceración, trombosis, hemorragia o calcificación recibe el nombre de lesión complicada. La rotura, fisura o ulceración de la placa provoca la formación de un trombo que puede dar manifesta-

Correspondencia:
Juan Lima
Unidad de Lípidos
Servicio de Medicina
Interna
Hospital General
Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron,
119-129
08025 Barcelona

ciones clínicas o cursar de forma asintomática. A menudo el trombo se integra en la placa de ateroma y constituye un mecanismo de crecimiento de la placa. En la mayoría de los síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio y muerte súbita de origen coronario) se observa la rotura de una placa y la formación de un trombo oclusivo. Las placas con mayor predisposición para la rotura tienen características histológicas y bioquímicas particulares, dando lugar a lo que se conoce como la placa vulnerable¹. Se trata de lesiones con un núcleo lipídico que ocupa más del 50% del volumen de la placa, una cápsula fibrosa delgada y abundantes macrófagos. La probabilidad de rotura de una placa no guarda relación con el volumen de la placa ni con el grado de estenosis, de forma que muchas de las lesiones que dan lugar a los síndromes coronarios agudos pasan totalmente desapercibidas en la angiografía. Sin embargo, algunas placas con alto grado de estenosis (>75%) tienden a progresar con más facilidad hasta producir una oclusión total de la luz vascular. Los factores que favorecen la rotura de la placa pueden ser de tipo hemodinámico y/o intraplaca. Dentro de la placa, la presencia de macrófagos activados y de otras células inflamatorias, que secretan citocinas y metaloproteinasas, puede favorecer la degradación de la cápsula fibrosa y su predisposición a la rotura. A su vez, la presencia de un núcleo lipídico importante y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas constituiría un importante estímulo inflamatorio que favorecería la expresión endotelial de moléculas de adhesión, que atraerían más células inflamatorias al interior de la pared vascular. Todo estos hechos han contribuido a formular la hipótesis de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica².

Los resultados de los estudios autopsicos indican que la variable que predice mejor la probabilidad de padecer cardiopatía isquémica es el número de placas de ateroma que, a su vez, depende de los factores de riesgo vascular, especialmente el tabaco, las alteraciones del metabolismo lipídico, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus. La edad constituye también uno de los factores más importantes, de forma que el número de placas aumenta claramente con el envejecimiento. Además, según datos post-mortem, el 60% de los corazones de pacientes de más de 70 años tienen una estenosis significativa (>75%) en una arteria coronaria importante. Este hecho puede explicar la alta prevalencia de cardiopatía isquémica a partir de los 65 años. Por otra parte, la presencia de una mayor proporción de lesiones evolucionadas, altamente estenóticas, podría ser un rasgo diferencial en la patogenia de los síndromes coronarios. Desde el punto de vista tera-

péutico, los beneficios clínicos del tratamiento hipolipemiente se han relacionado, en parte, con la disminución de la progresión, o incluso con la regresión de las lesiones ateroscleróticas³. Sin embargo, la posibilidad de regresión de lesiones fibrocálcicas, muy estenóticas, mediante tratamiento hipolipemiente es probablemente nula.

Factores de riesgo cardiovascular

Los estudios epidemiológicos han permitido establecer que la aterosclerosis es una enfermedad que tiene un origen multifactorial y, a su vez, han contribuido a identificar los diferentes factores de riesgo cardiovascular. Según la posibilidad de poder actuar sobre estos factores de riesgo se clasifican en modificables y no modificables (Tabla 1). Sin embargo, no todos los factores tienen las mismas consecuencias en la aterosclerosis, de manera que según el papel que desempeñan se clasifican en 3 categorías:

- Factores de riesgo causales:* desempeñan un papel causal directo e independiente en el desarrollo de la aterosclerosis, tal como se ha comprobado en estudios epidemiológicos y de tipo experimental. Comprenden la elevación del colesterol de las LDL (C-LDL), el descenso del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), la HTA, la diabetes mellitus y el tabaquismo.
- Factores de riesgo condicionales:* agrupa a un tipo de factores que pueden tener un efecto causal directo en la aterosclerosis pero que su mecanismo no ha sido definido, y que su independencia total con respecto al primer grupo no ha

Modificables	No modificables
Tabaquismo	Edad
Hipertensión arterial	Sexo masculino
Aumento del colesterol total y LDL	Historia familiar de cardiopatía isquémica
Aumento de la Lp (a)	
Descenso del colesterol HDL	
Diabetes mellitus	
Hipertrofia ventricular izquierda	
Obesidad	
Vida sedentaria	
Hiperhomocistinemia	
Microalbuminuria	
Aumento del fibrinógeno	

Tabla 1.
Factores de riesgo cardiovascular

sido completamente establecida. En este grupo se encontrarían la hipertrigliceridemia, el fenotipo B de las partículas LDL, la lipoproteína (a) y la hiperhomocisteinemia.

- c. *Factores de riesgo predisponentes*: estos factores pueden modificar los demás grupos y afectar de esta forma el proceso aterogénico. En este grupo se incluyen la obesidad, la vida sedentaria, la historia familiar prematura de cardiopatía isquémica y el sexo varón.

La edad constituye un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el que el envejecimiento arterial favorece la aterogénesis, podría clasificarse como un factor de riesgo causal. Sin embargo, la edad también actúa como un factor de riesgo predisponente, puesto que puede modificar diferentes factores incluidos en la primera y segunda categoría. Así, los resultados del estudio de Framingham y otros estudios epidemiológicos indican que tanto la HTA, la diabetes mellitus y las alteraciones del metabolismo lipídico (esta última especialmente en la mujer) tienen una mayor prevalencia a partir de los 65 años⁴. En el estudio de Framingham, la prevalencia de HTA en personas de 65-75 años oscilaba entre el 40 y el 50%, la hipercolesterolemia entre el 15% y el 35%, la intolerancia a la glucosa entre el 17 y el 30%, la obesidad alrededor del 50% y la hipertrofia ventricular izquierda objetivada por electrocardiograma en el 5%⁵. En otro estudio sobre los factores de riesgo en pacientes con infarto agudo de miocardio y una edad media de 80 años se observó HTA en el 80%, diabetes mellitus en el 32%, obesidad en el 43%, además de cifras de colesterol LDL significativamente más elevadas en el grupo con infarto⁶.

La repercusión de los factores de riesgo en la aterosclerosis se modifica con la edad, de manera que algunos parecen tener un mayor valor predictivo en la edad media de la vida y pierden valor con el envejecimiento (Tabla 2). Este fenómeno probablemente obedece a diferentes causas. En primer lugar, algunos factores de riesgo como el tabaco y las hiperlipoproteinemias primarias producirían manifes-

taciones clínicas en una edad temprana de la vida, de forma que estos pacientes fallecerían antes de los 65 años. Quizás, los pacientes que permanecen asintomáticos a esta edad tienen algún factor de protección desconocido, que persistiría más allá de los 65 años, con lo cual tampoco desarrollarían manifestaciones clínicas tardías. En segundo lugar, otros factores de riesgo como son la HTA y la diabetes mellitus adquieren un mayor protagonismo a partir de los 65 años, al aumentar claramente su prevalencia. Finalmente, la aproximación a la estimación del riesgo de enfermedad coronaria en el anciano requiere un enfoque diferente. Así, en el caso de la hipercolesterolemia, el riesgo atribuible, definido como la diferencia existente en las tasas absolutas de cardiopatía isquémica entre grupos de población con diferentes concentraciones de colesterol, es más elevado. Ello se explica porque el riesgo absoluto de presentar enfermedad coronaria en un corto intervalo de tiempo es más elevado en el anciano, incluso para una misma cifra de colesterol.

Envejecimiento vascular y aterosclerosis

El envejecimiento se asocia a alteraciones morfológicas y funcionales que afectan a la mayoría de componentes de la pared vascular⁷. En la íntima las alteraciones más destacables afectan a la célula endotelial y a la lámina elástica interna⁸. La integridad del endotelio es una condición indispensable para mantener un flujo sanguíneo adecuado a todos los órganos. El endotelio tiene propiedades procoagulantes y anticoagulantes, y controla el tono vascular mediante la secreción de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Con el envejecimiento se observa una modificación en la forma, tamaño y orientación de las células endoteliales, además de un engrosamiento del espacio subendotelial. Desde el punto de vista fisiológico, la respuesta vasodilatadora independiente del endotelio permanece intacta, pero la dependiente del endotelio, mediada por el óxido

Tabla 2.
Asociación entre factores de riesgo cardiovascular y cardiopatía isquémica. Estudio de Framingham

Factores de riesgo	Edad 35-64 años		Edad 65-94 años	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
HTA sistólica	0,338***	0,418***	0,401***	0,286***
HTA diastólica	0,321***	0,363***	0,296***	0,082
Colesterol	0,322***	0,307***	0,121	0,213***
Tabaco	0,259***	0,095	-0,017	-0,034
Glucosa	0,043	0,206***	0,166***	0,209***
Obesidad	0,190***	0,264***	0,177**	0,124*

Significación estadística: * p< 0,05; ** p< 0,01; *** p<0,001

nitrítico (NO), se altera. Se ha observado un declive progresivo en este tipo de respuesta que en el hombre se inicia a partir de los 40 años y en la mujer a partir de los 50 años. El NO no sólo es importante por su función vasodilatadora sino porque también tiene propiedades antiagregantes y antiinflamatorias. La alteración con la edad de la respuesta vasodilatadora mediada por el endotelio puede tener un origen multifactorial, de forma que se ha relacionado con un descenso en la producción de NO, una disminución de la respuesta al mismo, que podría estar condicionada por el engrosamiento del espacio subendotelial, un aumento de su degradación, o bien por un aumento en la producción de sustancias vasoconstrictoras o de la respuesta a las mismas. En la mujer, la disminución de la síntesis de estrógenos podría desempeñar un papel importante en la reducción de la producción de NO. En cualquier caso, la disfunción endotelial constituye siempre el primer eslabón que pone en marcha el proceso aterosclerótico, independientemente de la causa (edad, hipercolesterolemia, HTA, tabaco, etc)⁹. Además, en la íntima arterial de modelos animales experimentales como son las ratas se han observado alteraciones con el envejecimiento que son indiferenciables de las de los humanos y que consisten en una fragmentación de la lámina elástica interna y en un aumento de los factores de crecimiento y de las metaloproteinasas. La fragmentación de la lámina podría estar relacionada con un aumento de la degradación de la elastina y/o un descenso en la producción de la misma o en la capacidad de reparación provocado por el envejecimiento.

En la capa media arterial se produce con el envejecimiento un aumento del tamaño de las células musculares lisas y, en algunos casos, un descenso en el número de las mismas por un mecanismo aún poco aclarado pero que no parece estar relacionado con un aumento de la apoptosis¹⁰. Otras alteraciones estructurales de la capa media consisten en una disminución y fragmentación de la elastina, un aumento y modificación de los tipos de colágeno, un incremento en los depósitos de calcio y la formación de productos finales de la glucación avanzada. Todas estas modificaciones tienen una gran importancia en los cambios fisiológicos cardiovasculares del envejecimiento. Así, desde el punto de vista funcional se produce un aumento de la rigidez arterial, de la velocidad de la onda del pulso y de la turbulencia del flujo sanguíneo. Esto comporta una modificación de las características de la presión arterial con un aumento de la presión arterial sistólica y un descenso de la presión diastólica, lo que ocasiona un incremento de la presión diferencial también llamada del pulso. A su vez, las arterias más rígidas son más

sensibles a los cambios del volumen plasmático, por lo que pequeñas modificaciones del mismo tienen una mayor repercusión hemodinámica. Además, los cambios hemodinámicos relacionados con la velocidad de la onda del pulso y la turbulencia del flujo son factores que pueden favorecer también la disfunción endotelial y la génesis de la aterosclerosis.

Alteraciones del metabolismo lipídico en el anciano

Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas desempeñan un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis. El conocimiento de la composición y metabolismo de las diferentes clases de lipoproteínas constituye una herramienta de gran ayuda para la comprensión de la fisiopatología de las dislipemias y su mecanismo de actuación en la aterosclerosis.

Estructura y metabolismo de las lipoproteínas

Dada su naturaleza insoluble, la mayoría de lípidos como el colesterol y los triglicéridos circulan en la sangre unidos a unas proteínas específicas llamadas apolipoproteínas, formando unas partículas denominadas lipoproteínas. Las lipoproteínas se clasifican, según su densidad, en 4 tipos que de menor a mayor son:

- a. *Los quilomicrones*: son sintetizados por la célula intestinal y transportan fundamentalmente los lípidos de la dieta. Están formados, por tanto, por un 95% de triglicéridos, un 2% por colesterol y un 2% por fosfolípidos; menos del 1% corresponde a proteínas, entre las que destacan la apo B48, la apo E, la apo CII y la apo AIV. Los quilomicrones transportan los triglicéridos de la dieta para su metabolismo en los tejidos periféricos. La lipoproteinlipasa (LPL) es una enzima anclada a la membrana de las células endoteliales que hidroliza los triglicéridos dando lugar a la liberación de los ácidos grasos que podrán ser utilizados como fuente de energía. La partícula resultante recibe el nombre de quilomicrón residual o remanente, más pequeño y enriquecido en ésteres de colesterol, que es captado por un receptor de las células hepáticas denominado proteína relacionada con el receptor LDL (LRP).
- b. *Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)*: son sintetizadas y segregadas por el hígado, de forma que constituyen la vía de transporte de los

triglicéridos de procedencia endógena (sintetizados por el hepatocito a partir de los ácidos grasos endógenos). Las VLDL están formadas por un 60% de triglicéridos, 12% de colesterol, 18% de fosfolípidos y 10% de proteínas. La principal apolipoproteína es la apo B100, aunque una vez en el torrente sanguíneo adquieren apo CII y apo E. Por un proceso similar a los quilomicrones, la LPL hidroliza las VLDL dando lugar a unas partículas de menor tamaño pero mayor densidad y más ricas en colesterol llamadas lipoproteínas de densidad intermedia o remanentes de las VLDL. Entre el 10 y el 30% de los remanentes son captados por el hígado a través del receptor de las LDL, especialmente por la unión a la apolipoproteína E. El resto de remanentes siguen un proceso metabólico en el plasma, se hacen más ricas en ésteres de colesterol, pierden todas las apolipoproteínas excepto la apo B100 y se convierten en partículas de baja densidad.

- c. *Lipoproteínas de baja densidad (LDL)*: formadas por un grupo heterogéneo de partículas con la siguiente composición: 50% de colesterol, 20% fosfolípidos, 5% triglicéridos y 25% proteínas. Alrededor del 70% del colesterol plasmático circula en las LDL. Aproximadamente, el 75% de las partículas LDL son captadas y metabolizadas en el hígado. El aclaramiento de dos tercios de las LDL se produce por el receptor LDL, que reconoce la apo B100 (y también la apo E). La actividad del receptor LDL está regulada por la concentración intracelular de colesterol, así como por factores nutricionales, hormonales y genéticos. Cuando la concentración de colesterol intracelular es baja aumenta la expresión de receptores LDL en la membrana celular. Después de la unión de la partícula LDL al receptor ésta es internalizada e hidrolizada, lo que permite obtener colesterol libre. El aumento del colesterol intracelular disminuye la expresión de receptores así como la actividad de la enzima 3-hidro 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa que cataliza el paso limitante de la biosíntesis de colesterol. Un 15% de las partículas son aclaradas por otros mecanismos entre los que destacan los receptores barrenderos o "scavenger", que no reconocen las LDL nativas, sino modificadas mediante oxidación u otros procesos químicos. Estos receptores se hallan en los macrófagos y a diferencia de los receptores apo B100 no están regulados por el contenido celular de colesterol. Esto permite que los macrófagos se vayan cargando de colesterol hasta formar la célula espumosa. Por

otra parte, el tratamiento farmacológico con inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuye la concentración intracelular de colesterol, con lo que aumenta la expresión de receptores LDL y el aclaramiento de dichas partículas del plasma. Dentro de las LDL existe un subtipo formado por partículas más pequeñas y densas (fenotipo B) que se oxidarían con mayor facilidad y tendrían un mayor poder aterogénico.

- d. *Lipoproteínas de alta densidad (HDL)*: Constituyen las lipoproteínas más densas, debido a su alto contenido en proteínas (50% de proteínas, 20% de colesterol y 25% de fosfolípidos). Tanto el intestino como el hígado sintetizan partículas HDL nacientes que tienen forma discoidal, que se convierten en partículas esféricas, HDL maduras, por acción de la lecitín-colesterol-aciltransferasa (LCAT). La función más importante de las HDL es el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, denominado transporte inverso del colesterol.

Además de estas lipoproteínas debe citarse también la lipoproteína (a) (Lp[a]) que está formada por la asociación de una partícula LDL con la apolipoproteína (a). La secuencia de aminoácidos de esta apolipoproteína es muy parecida a la de otras proteínas de la coagulación como el plasminógeno, por lo que se cree que en ciertas circunstancias podría interferir con el mecanismo de la fibrinólisis¹¹.

Modificaciones de las lipoproteínas con la edad

El proceso de envejecimiento se acompaña de alteraciones en las diversas clases de lipoproteínas¹². En general, la concentración de colesterol aumenta progresivamente con la edad, aunque en el hombre este incremento empieza a declinar a los 55 años mientras que en la mujer el aumento es más manifiesto después de la menopausia y el declive es a partir de los 60-70 años. El aumento del colesterol total y C-LDL se debe principalmente a la disminución progresiva de receptores LDL hepáticos con lo que disminuye el catabolismo de las partículas LDL. Con el envejecimiento, sobretudo a partir de los 70 años, se produce una disminución de la absorción intestinal de colesterol, de la síntesis de ácidos biliares y de la síntesis de colesterol. La concentración de C-HDL es habitualmente superior en la mujer y permanece estable durante toda la vida, excepto en varones en los que se observa un leve descenso durante la pubertad. La concentración de triglicéridos sufre un incremento, lo que probablemente refleja diver-

Las modificaciones relacionadas con la edad como son la disminución de la actividad de la LPL, el aumento de la grasa corporal y la resistencia a la insulina. La cifra plasmática de Lp(a) está determinada genéticamente aunque algunos factores de tipo dietético y hormonal pueden aumentar su concentración.

Relación entre lipoproteínas y aterogénesis en el anciano

Mientras algunas lipoproteínas favorecen claramente el proceso aterogénico, otras tienen un efecto beneficioso, y algunas no parecen ejercer ningún efecto. La génesis de la placa de aterosclerosis se halla estrechamente relacionado con las partículas LDL y, en concreto, con las LDL modificadas sea por oxidación, glucación, u otros procedimientos bioquímicos. Una vez penetran en la íntima arterial, las LDL inician el proceso de oxidación. Las LDL oxidadas alteran la función endotelial, disminuyen la síntesis de NO, son quimiotácticas para los monocitos, se acumulan en los macrófagos dando lugar a las células espumosas, y estimulan la respuesta inflamatoria dentro de la placa con lo que aumentan su vulnerabilidad. Varios estudios han analizado si la susceptibilidad de las LDL a la oxidación es mayor en el anciano. Así, se ha observado un aumento de la susceptibilidad a la oxidación en pacientes mayores de 65 años, que se ha atribuido a un descenso de la vitamina E y a un aumento del ácido araquidónico en las LDL, aunque otros estudios no han demostrado diferencias comparado con pacientes jóvenes^{13,14}.

Diversos estudios epidemiológicos han destacado la relación inversa que hay entre el C-HDL y la incidencia de cardiopatía isquémica. Este efecto antiaterogénico se ha atribuido a diversos mecanismos. Así, se encargan del transporte inverso de colesterol, ejercen un efecto antioxidante sobre las LDL a través de varios enzimas transportados en la partícula como por ejemplo la paraoxonasa, estimulan la síntesis y estabilizan la prostaciclina e inhiben la agregación plaquetaria.

El problema más importante en el anciano es establecer si estos mecanismos aterogénicos de las lipoproteínas permanecen aún operativos a partir de los 65 años. En este sentido, los datos extraídos de diferentes estudios epidemiológicos han sido discordantes. Sin embargo, el Estudio de Framingham, el *Kaiser Permanent Coronary Heart Disease*, el *Honolulu Heart Program*, el estudio SHEP y el estudio EPESE demuestran que el colesterol mantiene un importante valor predictivo de riesgo de enferme-

dad coronaria en el anciano¹⁵. Los estudios intervencionistas de prevención han corroborado estos hechos. Aunque hasta recientemente no existía ningún estudio dirigido específicamente a ancianos, un metaanálisis del subgrupo de pacientes mayores de 65 años, procedentes de los estudios *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*, *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)* y el *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)*, con aproximadamente 5.800 casos, demostró una reducción del riesgo de episodios coronarios mayores entre el 25 y el 42%, de forma similar al obtenido en la población más joven¹⁶. Los datos de intervención en prevención primaria son aún escasos, pero en el AFCAPS/TexCAPS se observó un descenso de episodios coronarios mayores del 32%¹⁷. En el año 2002 se publicaron los resultados del estudio PROSPER realizado exclusivamente en población anciana¹⁸. En este estudio se incluyeron pacientes de una edad media de 75 años, la mitad con enfermedad cardiovascular conocida y el resto del grupo eran de alto riesgo, que fueron aleatorizados a pravastatina 40 mg al día y placebo. El tratamiento con pravastatina se acompañó de una disminución significativa de la mortalidad global por enfermedad cardiovascular, de la mortalidad coronaria y de los infartos no mortales. De forma sorprendente, no se observó una disminución significativa en el número de ictus, hecho atribuido a la corta duración del estudio y a una incidencia más baja de la esperada en el número de ictus, por lo que el tamaño de la muestra fue insuficiente. El tratamiento activo con pravastatina tampoco se acompañó de una disminución en el deterioro cognitivo. Uno de los hallazgos del estudio PROSPER que ha sido motivo de controversia ha sido el aumento en el diagnóstico de nuevos episodios de cáncer, que los autores atribuyeron a un hallazgo casual. Un metaanálisis de todos los estudios realizados con pravastatina no demuestra un aumento significativo de los casos de cáncer comparado con placebo (2071 casos frente a 2028, respectivamente). A pesar de que estos estudios indican que la colesterolemia elevada es un factor de riesgo en el anciano, el riesgo relativo disminuye con la edad, seguramente por diferentes causas. En primer lugar, el aumento en el número de lesiones ateroscleróticas con el envejecimiento, estrecha las diferencias de riesgo, independientemente de la cifra de colesterol. En segundo lugar, como se ha comentado previamente, con la edad la HTA y la diabetes adquieren un protagonismo mayor que el colesterol. Finalmente, las cifras bajas de colesterol han sido un factor de confusión ya que se habían asociado con una mayor mortalidad. Según datos del estudio EPESE, la presencia de una situación de

comorbilidad o de marcadores de fragilidad como una concentración de albúmina y de hierro baja, pueden modificar la relación entre colesterol y cardiopatía isquémica en el anciano¹⁹. En general, existe una relación directa entre la colesterolemia y la concentración de albúmina y de hierro. Por lo tanto, cuando se tienen en cuenta estos marcadores de fragilidad, una concentración baja de colesterol no constituye *per se* un indicador de mayor mortalidad sino que refleja la presencia de otras enfermedades.

En varios estudios observacionales se ha demostrado que una concentración baja de C-HDL sigue constituyendo un factor de riesgo coronario en personas de más de 65 años, e incluso se mantiene a los 80 años²⁰. Estos resultados se han visto reforzados por los datos del estudio de prevención secundaria VAHIT, que se realizó con gemfibrozilo y que incluyó a 1.266 pacientes mayores de 65 años²¹. Sin modificación significativa del C-LDL y aumentando el C-HDL, se obtuvo en este grupo de población un descenso significativo de la mortalidad coronaria, de reinfartos y de accidentes vasculares cerebrales. La posibilidad de que la hipertrigliceridemia sea un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica ha sido motivo de gran controversia, aunque los resultados de varios estudios recientes, entre los que destaca el PROCAM, parecen confirmar esta relación causal²². A su vez, la hipertrigliceridemia también tendría un valor predictivo de enfermedad coronaria tanto en el hombre como en la mujer anciana, aunque podría ser más importante en la mujer. Por otra parte, la hipertrigliceridemia es un marcador de

otras anomalías lipídicas aterogénicas como el fenotipo B de las LDL, patrón que aumenta claramente con la edad, o bien, de modificaciones de la hemostasia que también se han asociado con un mayor riesgo aterogénico.

Clasificación de las alteraciones del metabolismo lipídico

Existen diversas clasificaciones de las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas aunque ninguna de ellas es plenamente satisfactoria. En la Tabla 3 se muestra la clasificación fenotípica de las hiperlipoproteinemias.

Cuando se aborda el estudio de las hiperlipoproteinemias es especialmente importante distinguir entre las primarias y secundarias. Las hiperlipemias primarias se definen como aquellas en las que las alteraciones de las lipoproteínas son la única manifestación de la enfermedad, y tienen una agregación familiar. Las formas secundarias se observan asociadas a un gran número de enfermedades de origen, sobre todo, endocrino, metabólico, renal, hepatobiliar o por tóxicos como el alcohol. En ocasiones, puede coexistir una forma primaria con una secundaria.

Las hiperlipemias primarias se observan en un 5% de la población y en un 40% de los pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio. Los trastornos más estrechamente relacionados con la aterosclerosis se muestran en la Tabla 4. Como se ha comentado anteriormente, las formas primarias gene-

Tabla 3. Clasificación de las hiperlipoproteinemias

Fenotipo	Alteración lipoproteica	Hiperlipemia predominante
I	Quilomicrones	Hipertrigliceridemia
IIa	LDL	Hipercolesterolemia
IIb	LDL y VLDL	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
III	IDL	Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia
IV	VLDL	Hipertrigliceridemia
V	Quilomicrones y VLDL	Hipertrigliceridemia

Según la OMS, 1970

Tabla 4. Principales hiperlipemias primarias y riesgo cardiovascular

	Hipercolesterolemia familiar	Hiperlipemia familiar combinada	Hipercolesterolemia poligénica	Disbetalipoproteinemia
Prevalencia	1/500	1/100	3/100	1/10.000
Tipo de herencia	Dominante monogénica	Dominante	Poligénica	Poligénica
Patogenia	Receptor LDL	Desconocida	Desconocida	ApoE2
Lipoproteína	LDL	LDL y/o VLDL	LDL	IDL
EC	30-55 años*	45-55 años	60 años	20 años**

EC: enfermedad coronaria; *en homocigotos antes de los 20 años; **en mujeres, generalmente después de la menopausia

ralmente dan lugar a manifestaciones clínicas propias de la aterosclerosis antes de los 65 años, aunque la posibilidad de manifestarse en una etapa avanzada de la vida es más alta en la mujer. Así, en la hipercolesterolemia familiar heterocigota no tratada, a los 70 años el 80% de los varones y el 30% de las mujeres han fallecido de enfermedad coronaria. Por otra parte, con el aumento de la efectividad del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y, por tanto, de la supervivencia, en los próximos años aumentará la proporción de pacientes ancianos con hiperlipemias primarias.

Las principales causas de hiperlipemia secundaria se reflejan en la Tabla 5. La mayoría de enfermedades que causan hiperlipemia aumentan claramente su prevalencia con la edad por lo que ante una hiperlipemia diagnosticada *de novo* en un paciente anciano debe realizarse un despistaje de estas enfermedades. Además, el tratamiento de la enfermedad de base comporta la corrección total o parcial de las alteraciones lipídicas.

Otros factores de riesgo cardiovascular en el anciano

La prevalencia de HTA aumenta claramente con la edad de forma que a partir de 65 años afecta al 40-50% de la población. En la población anciana, la HTA aumenta el riesgo de enfermedad coronaria entre dos y tres veces y favorece también de forma importante otras complicaciones cardiovasculares como son la enfermedad cerebrovascular, la claudicación intermitente y la insuficiencia cardíaca, con lo que la HTA constituye el principal factor de riesgo cardiovascular en el anciano²³. El riesgo es superior en el hombre que en la mujer. Además, para una misma cifra de presión arterial es también más elevado en ancianos comparado con personas más jóvenes y se relaciona tanto con el aumento de la presión arterial sistólica como de la diastólica. Numerosos estudios epidemiológicos y de intervención farmacológica, entre los que destaca el estudio SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) y el *Syst-Eur* han demostrado la importancia de la HTA sistólica aislada como factor de riesgo cardiovascular en el anciano, y el beneficio del tratamiento de la misma, no sólo en cuanto a reducción de enfermedad cerebrovascular sino también por el descenso significativo de enfermedad coronaria^{24,25}.

La prevalencia de diabetes y de intolerancia a la glucosa también aumentan con la edad. Así, a los 65 años se observa en el 8% de la población y aumenta a más del 20% a los 75 años, mientras que la into-

-
- Endocrinopatías y metabolopatías: hipotiroidismo, síndrome de Cushing, obesidad, diabetes mellitus, hiperuricemia, porfirias.
 - Enfermedades renales: síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica.
 - Enfermedades hepáticas y de vías biliares.
 - Tóxicos: alcohol.
 - Fármacos: diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, corticoides, estrógenos, progesterona, ciclosporina, etc.
 - Miscelánea: disgamaglobulinemia, lupus eritematoso sistémico.
-

Tabla 5.
Principales causas de hiperlipemia secundaria

lerancia a la glucosa afecta al 17-30%²⁶. Alrededor del 70% de los pacientes con diabetes de adulto mueren por complicaciones cardiovasculares relacionadas con la aterosclerosis. La diabetes mellitus duplica el riesgo de cardiopatía isquémica en los ancianos pero el aumento del riesgo es especialmente significativo en la mujer²⁷. La mortalidad por ictus es tres veces superior en los pacientes diabéticos, como lo son también las secuelas, dato que es especialmente importante si se tiene en cuenta que aproximadamente el 13% de los pacientes de más de 65 años diabéticos sufrirá un ictus. La diabetes y la intolerancia a la glucosa se asocian, con una frecuencia superior, a la que correspondería casualmente, con otros factores de riesgo como son la alteraciones del metabolismo lipídico (hipertrigliceridemia y disminución del C-HDL), la obesidad, la hiperuricemia, la HTA, así como con anomalías de la fibrinólisis, configurando todo ello el llamado síndrome metabólico o síndrome de resistencia a la insulina. La prevalencia del síndrome metabólico aumenta con la edad, de forma que a partir de los 65 años afecta a más del 40% de las personas en EEUU. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo claramente elevado de sufrir complicaciones cardiovasculares²⁸.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo cardiovascular independiente que se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca. Los efectos deletéreos de la HVI son más importantes en el anciano. En el estudio de Framingham, la morbimortalidad cardiovascular fue entre 4 y 7 veces superior en los pacientes con HVI demostrada por electrocardiograma, mientras que el 45% de los pacientes de más de 70 años tenían una complicación cardiovascular grave a los 5 años²⁹. Esto probablemente refleja la presencia de otros factores asociados, especialmente la disminución de la reserva coronaria, que disminuye la capacidad de adapta-

ción. Entre los factores de riesgo de HVI se encuentran la edad, la HTA, la obesidad, la ingestión aumentada de sal y alcohol, y el aumento de la viscosidad de la sangre. Se ha observado un aumento progresivo de la prevalencia de HVI con la edad, de forma que según datos del estudio de Framingham entre los 30 y 70 años en el varón aumenta 4 veces y en la mujer 10. Aunque este hecho se atribuye a la mayor prevalencia de HTA y obesidad con la edad, los cambios cardiovasculares del envejecimiento *per se* también podrían favorecer la HVI. Así, en ausencia de enfermedad, la pared ventricular presenta un discreto engrosamiento debido a un mecanismo de adaptación al aumento de la rigidez arterial y de las resistencias periféricas.

La prevalencia de obesidad varía ampliamente en los países industrializados pero es cada vez más elevada. Entre el 20 y el 30% de las personas mayores de 65 años tienen sobrepeso y un 10% tienen obesidad. De forma paradójica, en las personas ancianas se produce un descenso del peso corporal dependiente del tejido muscular y óseo, pero aumenta la proporción de tejido adiposo, de manera que se estima que entre los 20 y los 70 años existe un aumento medio de la grasa corporal de 15 Kg. La acumulación de grasa se produce sobretudo en la región central del cuerpo, dando lugar a lo que se conoce como obesidad abdominal o androide. Ésta parece guardar una relación más estrecha con las complicaciones cardiovasculares que la obesidad global³⁰. Además, la obesidad abdominal podría desempeñar un papel importante en la fisiopatología de las alteraciones iniciales del síndrome metabólico, especialmente en la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. La mayor prevalencia de resistencia a la insulina, HTA y dislipemia en ancianos está más relacionada con la obesidad abdominal que con el proceso de envejecimiento. Los factores que determinan el depósito de grasa en la región abdominal en el anciano son aún motivo de debate, pero parece que guarda mayor relación con la vida sedentaria que con la edad *per se*. Este hecho es muy importante ya que indicaría que se trata de un trastorno reversible, donde el ejercicio físico desempeñaría un papel terapéutico muy importante. Aunque los parámetros para valorar la obesidad localizada han sido definidos por diversas sociedades científicas, la validez de dichas medidas en el anciano no ha sido completamente establecida. Uno de los métodos más utilizados es el cociente cintura/cadera que define la obesidad androide cuando el cociente es superior a 1 en el hombre y a 0,90 en la mujer. Sin embargo, éste puede no ser el método más adecuado en pacientes de más de 65 años. En efecto, la pérdida de estatura y la modificación de la curvatura de la columna vertebral

con la edad, produce una protusión de la región abdominal, y puede constituir un factor de confusión. En este sentido, la medida de la circunferencia de la cintura sería un parámetro de mayor fiabilidad, con valores normales en nuestro medio inferiores a 94 cm en el hombre y 80 cm en la mujer.

La homocistinemia es un raro trastorno genético que se asocia con aterosclerosis precoz. El aumento moderado de homocisteína, conocido como hiperhomocistinemia, también constituye un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y de trombosis venosa profunda en la población general. Varios estudios han confirmado que este riesgo también persiste en la población de más de 65 años^{31,32}. La concentración de homocisteína aumenta con la edad. Dicho aumento obedece probablemente a numerosas causas entre las que destacan la nutrición inadecuada que comporta un déficit de aporte vitamínico especialmente de ácido fólico, vitamina B12 y B6, la disminución con la edad de la actividad de diversas enzimas del metabolismo de la homocisteína, la asociación frecuente en esta edad de hipotiroidismo o la mayor presencia de insuficiencia renal crónica y la utilización de fármacos que aumentan la concentración de homocisteína (fenitoína, carbamacepina, metixantinas, metotrexato, etc.). Aunque el mecanismo exacto por el que la homocisteína favorece la aterosclerosis no ha sido bien dilucidado, numerosos estudios experimentales indican que produce alteración de la función endotelial, debido a la generación de radicales libres. Generalmente, la hiperhomocistinemia es un trastorno reversible, que responde rápidamente al tratamiento con ácido fólico asociado o no a vitamina B12 y B6, por lo que siempre debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes con aterosclerosis que no presentan los factores de riesgo clásicos.

El tabaco se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, muerte súbita de origen coronario, arteriopatía periférica e ictus. El riesgo no disminuye con las diversas modificaciones de los cigarrillos como los filtros o bajar la cantidad de nicotina, y persiste aunque en menor grado en los fumadores en pipa y de puros. Los fumadores pasivos también tienen mayor riesgo cardiovascular. El tabaco podría desempeñar un papel distinto al de otros factores de riesgo en la fisiopatología de la aterosclerosis, ya que podría actuar facilitando la ruptura de la placa de ateroma y, por tanto, la precipitación de los episodios coronarios. El porcentaje de personas fumadoras disminuye con la edad situándose alrededor del 20%. Según datos del estudio de Framingham el riesgo cardiovascular del tabaco en hombres y mujeres mayores de 65

años es menor, aunque otros estudios indican que el riesgo relativo en ambos sexos persiste elevado. Por otra parte, el aumento del hábito tabáquico en la mujer en los últimos 30-40 años, constituye una de las principales causas de aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica en el sexo femenino, particularmente en el periodo posmenopáusico. Los beneficios de dejar de fumar son especialmente importantes. Así, en pacientes sin historia previa de cardiopatía isquémica que abandonan el tabaco, el riesgo se iguala al de un no fumador en uno o dos años. De la misma forma, en pacientes con historia previa de infarto agudo de miocardio que dejan de fumar se produce un descenso de las recurrencias del 50%. Los datos disponibles en pacientes ancianos con cardiopatía isquémica parecen indicar un beneficio similar.

Prevención de la aterosclerosis en el anciano

Dado que la aterosclerosis es una enfermedad que tiene un origen multifactorial y que la asociación de varios factores de riesgo aumenta de forma exponencial el riesgo de enfermedad cardiovascular, el enfoque más adecuado de la prevención de la aterosclerosis debe realizarse evaluando el riesgo cardiovascular global. Con dicha estrategia, se pretende valorar de forma individual cada uno de los factores de riesgo y, a la vez, establecer las cifras límite de actuación sobre algunos de los factores de riesgo como son la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial. A continuación, se exponen las medidas generales para la prevención de la aterosclerosis y posteriormente las pautas de tratamiento de las alteraciones del metabolismo lipídico y de la HTA.

Medidas generales para la prevención de la aterosclerosis

Existen un grupo de medidas no farmacológicas, en estrecha relación con la modificación del estilo de vida, que pueden afectar de forma favorable a varios factores de riesgo y, por tanto, a la evolución de la aterosclerosis. Las más importantes son las siguientes:

- Abandono del tabaco.
- Ejercicio físico regular: debe evitarse la vida sedentaria. Las personas ancianas que realizan ejercicio físico tienen un perfil lipídico menos aterogénico que las que llevan una vida sedentaria. Además, el ejercicio físico tiene un efecto

beneficioso sobre la presión arterial, el peso corporal y la resistencia a la insulina. Incluso en pacientes con cardiopatía isquémica establecida, el ejercicio físico regular mejora la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo.

- Control del exceso de peso. Los pacientes con un IMC > 25 kg/m² deberían realizar una dieta hipocalórica adecuada y ejercicio físico con el objetivo de alcanzar el peso ideal.
- Consumo moderado de alcohol (< 30 gr/día). En caso de hipertrigliceridemia, el alcohol estaría contraindicado.

Tratamiento de las alteraciones del metabolismo lipídico en el anciano

Las recomendaciones sobre los valores de lípidos deseables para la población general también pueden aplicarse a los ancianos: a. colesterol total < 200 mg/dl; b. triglicéridos < 200 mg/dl; c. colesterol HDL > 40 mg/dl; d. colesterol LDL < 150 mg/dl.

La decisión de tratar la hipercolesterolemia en personas mayores de 65 años es aún motivo de discusión. Sin embargo, los resultados de los estudios de intervención en prevención secundaria indican que el beneficio es similar al obtenido en la población más joven. En el estudio PROSPER el número de pacientes a tratar para evitar un episodio coronario fue de 48, por lo que se considera favorable desde el punto de vista coste/eficacia. Dada la escasa información que hay en la actualidad sobre prevención primaria en el anciano, el tratamiento de la hipercolesterolemia debería restringirse a los pacientes de mayor riesgo. En este sentido, varias sociedades científicas han elaborado diferentes métodos que permiten calcular el riesgo vascular en prevención primaria y, con ello, identificar los grupos de mayor riesgo en la población general.

Como método cuantitativo, las Sociedades Europeas de Cardiología, Aterosclerosis, Hipertensión, Medicina Familiar/General y la Sociedad Internacional del Comportamiento han elaborado unas tablas donde se recogen las variables sexo, edad, colesterol total, tabaquismo, presión arterial sistólica y diabetes. Estas tablas valoran el riesgo absoluto de padecer una enfermedad coronaria a los 10 años. Sin embargo, las estimaciones del riesgo están basadas en datos del estudio de Framingham y podrían sobreestimar el riesgo cardiovascular en poblaciones de bajo riesgo de enfermedad coronaria como son los países mediterráneos. Recientemente se ha publicado el ATP III que comprende un cambio significativo con respecto al anterior programa³³. Los factores de riesgo

que modifican los objetivos para el colesterol LDL son la edad (en varones > 45 años, y en las mujeres >55 años), tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, colesterol HDL < 40 mg/dl y antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz (familiar varón en primer grado antes de los 55 años, familiar mujer en primer grado antes de los 65 años). Cuando el C-HDL es superior a 60 mg/dl se resta un factor de riesgo. En función de estos parámetros se establecen tres categorías de riesgo y los diferentes objetivos terapéuticos. En las personas con un solo factor de riesgo o ninguno se recomienda bajar el colesterol LDL por debajo de 160 mg/dl. En aquellos con dos o más factores de riesgo cuyo riesgo a los 10 años calculado en las tablas basadas en los datos epidemiológicos del estudio de Framingham es inferior al 20%, el objetivo del tratamiento es bajar el colesterol LDL por debajo de 130 mg/dl. En pacientes con enfermedad coronaria o equivalentes de riesgo (enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, aneurisma de aorta) el colesterol LDL debería descenderse por debajo de 100 mg/dl. La diabetes se considera como grupo de alto riesgo y los objetivos son similares. Además, en este grupo también se incluye a aquellos pacientes con 2 o más factores de riesgo y cuyo riesgo es superior al 20%. Este último punto es uno de los más conflictivos, ya que duplicaría el número de pacientes que deberían ser tratados en prevención primaria. En nuestro medio, donde la prevalencia de enfermedad cardiovascular es de las más bajas del mundo, es más aconsejable seguir las directrices en prevención primaria del consenso español sobre el "Control de la hipercolesterolemia en España, 2000" (Tabla 6)³⁴. Sin embargo, los pacientes diabéticos y con equivalente de enfermedad coronaria deberían ser considerados de alto riesgo y seguir las recomendaciones del ATP III.

Las diferentes pautas de tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención secundaria de acuerdo con el consenso español se muestran en la Tabla 7.

Tratamiento dietético de la hipercolesterolemia

Las bases del tratamiento dietético de la hipercolesterolemia son las siguientes:

- Balance calórico adecuado.

- Consumo de grasas entre el 30-35% de las calorías: que deben distribuirse de la siguiente forma:
 - a. Grasa saturada < 10%;
 - b. Grasa monoinsaturada: 15-20%;
 - c. Grasa poliinsaturada < 7%.
- Hidratos de carbono: 50% de las calorías.
- Proteínas: 12-16% de las calorías.
- Colesterol: < 300 mg/ día.
- Incrementar el consumo de fibra.

En el NECP, en caso de respuesta insuficiente debe aplicarse una segunda fase de dieta más estricta que no es recomendable en el anciano por los peligros de malnutrición que comporta. Las características de la dieta mediterránea, rica en frutas, hortalizas, cereales, pescado y aceite de oliva, cumple los criterios antes expuestos y, además, dada su diversidad facilita el cumplimiento. Este último aspecto es especialmente importante por la dificultad de modificar los hábitos dietéticos en los pacientes mayores. El tratamiento dietético basado en la dieta mediterránea ha demostrado disminuir la incidencia de cardiopatía isquémica. Ello probablemente se debe a un mecanismo multifactorial que afectaría a varios aspectos de la aterogénesis como la modificación favorable del perfil lipídico (disminución del C-LDL, aumento del C-HDL), disminución de la oxidación de las LDL, disminución de la presión arterial, modificación de la respuesta inflamatoria en la pared vascular, etc. A todo esto, hay que añadir que el riesgo de déficit nutricionales con este tipo de dieta es nulo.

Tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia

El tratamiento farmacológico en prevención primaria debe prescribirse después de un periodo previo de dieta y modificación del estilo de vida de 3 a 6 meses de duración. La decisión de iniciar un tratamiento farmacológico en prevención primaria debe tomarse con precaución. Es importante tener en cuenta la calidad y esperanza de vida del paciente, así como las situaciones comórbidas asociadas. Además, sólo sería recomendable tratar a los pacientes de alto riesgo, o sea, aquellos con 2 o más factores de riesgo asociados. Los objetivos terapéuticos deben

Tabla 6. Decisiones de tratamiento en prevención primaria basadas en el C-LDL

Riesgo cardiovascular	Objetivo terapéutico	Indicación de dieta	Indicación de tratamiento farmacológico
Menos de 2 factores de riesgo	< 160 mg/ dl	≥ 160 mg/ dl	≥ 190 mg/ dl
Dos o más factores de riesgo	< 130 mg/ dl	≥ 130 mg/ dl	≥ 160 mg/ dl

pretender alcanzar únicamente cifras de colesterol aproximativas, de forma que debe valorarse el riesgo/beneficio de aumentar las dosis del tratamiento así como el coste económico que ello representa. Así, en el caso de las estatinas al doblar la dosis sólo se obtiene un beneficio adicional de descenso del colesterol del 6-8%.

Los fármacos hipolipemiantes se clasifican en: inhibidores de la HMG CoA reductasa o estatinas, resinas de intercambio iónico, derivados del ácido fólico o fibratos, ácido nicotínico y probucol. Los dos últimos tienen frecuentemente efectos secundarios y son de escasa utilización en nuestro medio. Las características de los demás grupos de fármacos hipolipemiantes se muestran en la Tabla 8.

Las estatinas son muy efectivas en el tratamiento de la hipercolesterolemia, con descensos del C-LDL del 20 al 50%. También aumentan ligeramente el C-HDL y descienden moderadamente los triglicéridos. Por otra parte, las estatinas no sólo descienden la morbimortalidad coronaria sino que además disminuyen la mortalidad total y los ictus isquémicos. Existen estudios con estatinas en personas ancianas que demuestran una efectividad y tolerancia similar a la observada en pacientes jóvenes. Sin embargo, es preciso recordar que pueden interactuar con un gran número de fármacos que son utilizados con gran frecuencia en el anciano, especialmente dicumarínicos, digoxina y estrógenos. Las resinas de intercambio iónico son eficaces porque disminuyen el colesterol total y LDL pero se consideran fármacos de segunda elección y, en general, como tratamiento coadyuvante a las estatinas. Su efectividad está limitada por los efectos secundarios gastrointestinales que acarrea a altas dosis, además de aumentar los triglicéridos. Los fibratos son muy eficaces en el tra-

tamiento de la hipotrigliceridemia. Además, aumentan el C-HDL y descienden ligeramente el C-LDL. Los datos del estudio VA-HIT, en el que se incluyeron también pacientes de más de 65 años, han demostrado el beneficio que supone aumentar el C-HDL y han reafirmado la utilidad de estos fármacos en la prevención cardiovascular. Igual que las estatinas, los fibratos son bien tolerados.

El tratamiento de la hipercolesterolemia en la mujer anciana merece algunas consideraciones especiales. Previamente a la publicación de los resultados del estudio HERS, el ATP II recomendaba para la prevención cardiovascular en la mujer posmenopáusica el tratamiento sustitutivo hormonal. Los datos de este estudio prospectivo demostraron que el tratamiento hormonal no se acompañó de un beneficio en cuanto a morbimortalidad cardiovascular e incluso en los primeros años la mortalidad cardiovascular fue superior³⁵. Otros estudios con tratamiento hormonal han obtenido conclusiones similares. Por el contrario, el tratamiento con estatinas es efectivo en la mujer posmenopáusica con hipercolesterolemia y se acompaña de un descenso de la morbimortalidad cardiovascular, por lo que se considera la terapia de primera elección.

Cifra de C-LDL	Pauta terapéutica
C-LDL < 100mg/ dl	Dieta
C-LDL 100-129 mg/dl, sin otros FR	Dieta
C-LDL 100-129 mg/ dl, con algún FR	Dieta + Fármacos
C-LDL > 130 mg/ dl	Dieta + Fármacos

FR: factor de riesgo; Tomado del Documento de Consenso del Control de la colesterolemia en España, 2000.

Tabla 7.
Indicaciones de tratamiento en prevención secundaria basadas en el C-LDL

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
Estatinas:		
Lovastatina	10-80 mg/día	Miopatía. Elevación de las transaminasas.
Pravastatina	10-40 mg/día	Efectos gastrointestinales (dispepsia, diarrea, estreñimiento).
Simvastatina	5-40 mg/día	
Fluvastatina	20-40 mg/ día	
Atorvastatina	10-80 mg/día	
Resinas de intercambio iónico:		
Colestiramina	4- 24 g/día	Gastrointestinales (náuseas, flatulencia, estreñimiento). Interferencia con la absorción de fármacos (warfarina, digitoxina, tiroxina, bloqueadores beta, diuréticos tiazídicos).
Colestipol	5-20 g/día	
Derivados del ácido fólico:		
Gemfibrozilo	600-1200 mg/día	Miopatía. Alteración de las pruebas hepáticas.
Bezafibrato	400-600 mg/día	Litiasis biliar
Fenofibrato	200-300 mg/día	

Tabla 8.
Principales fármacos hipolipemiantes

Recientemente, se ha revisado el coste/eficacia del tratamiento con estatinas en pacientes ancianos con infarto de miocardio³⁶. Con dicho tratamiento, se ha calculado que podría aumentar la expectativa de vida en un promedio de 4 meses. La relación coste/eficacia fue similar a la de otras modalidades terapéuticas que se aplican en estos enfermos, tales como el tratamiento de la hipertensión o la cirugía de revascularización mediante injerto aortocoronario.

Tratamiento de la HTA

A diferencia de las dudas que pueden surgir en el tratamiento de la hipercolesterolemia, el tratamiento de la HTA en el anciano está plenamente justificado. Además, no existe evidencia de que el tratamiento antihipertensivo aumente la mortalidad global si no que, al contrario, se acompaña de un descenso del 7%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la probabilidad de que algunos efectos secundarios sean más frecuentes en este colectivo. La prevalencia de hipotensión ortostática aumenta con la edad de forma que afecta entre el 8 y el 30% de los ancianos. A pesar de ello, no existen datos objetivos que indiquen una mayor frecuencia global de eventos adversos por fármacos antihipertensivos comparado con grupos más jóvenes.

Diagnóstico de la HTA en el anciano

La presión arterial debe obtenerse con el paciente en posición sentada y en bipedestación. Generalmente se produce un descenso de la presión arterial en bipedestación y se recomienda este parámetro como guía terapéutica. Además, puede ser útil para identificar los pacientes con mayor probabilidad de presentar hipotensión ortostática. De acuerdo con el VI Joint National Committee para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la HTA, el diagnóstico de hipertensión en el anciano se establecerá cuando la presión arterial sea superior a 140/90 mmHg³⁷. Se requieren al menos 2 medidas, separadas en un intervalo de tiempo de 2 o más minutos y en tres visitas distintas. Dada la mayor variabilidad de la presión arterial en el anciano se recomienda aumentar el número de mediciones, preferentemente a primera hora de la mañana o en las últimas horas de la tarde. La hipertensión sistólica aislada es muy frecuente a partir de los 65 años y se define por una presión arterial sistólica superior a 140 mmHg con cifras diastólicas inferiores a 90 mmHg.

Además, hay que tener en cuenta ciertas consideraciones que pueden conducir a una sobrestimación de las cifras de presión arterial en el anciano:

- *Pseudohipertensión*: es un fenómeno típicamente relacionado con la edad y el endurecimiento de las arterias y que da lugar a cifras de presión arterial falsamente elevadas. En este caso el pulso arterial radial es palpable después de insuflar el manguito por encima de la presión arterial sistólica (maniobra positiva de Osler). Esta anomalía se sospecha cuando un paciente persiste con cifras de presión arterial elevadas pero sin signos de lesión en órganos diana o cuando presenta síntomas de hipotensión en presencia de cifras de presión elevadas.
- *Fenómeno de bata blanca*: se observa en un 40% de los ancianos y modifica, sobre todo, la medida de presión arterial sistólica por lo que puede inducir a un diagnóstico erróneo de hipertensión arterial sistólica aislada.

Indicaciones de tratamiento de HTA en el anciano

De la misma forma que en la hipercolesterolemia, la decisión de tratamiento de la HTA debe individualizarse en función de la edad biológica. La decisión de tratar depende también de otros factores asociados a la HTA:

1. *Factores de riesgo cardiovascular concomitantes*: en menos del 10% de los ancianos con HTA no se observa otro factor de riesgo cardiovascular asociado. Entre los factores a valorar destacan: el tabaquismo, las alteraciones del metabolismo lipídico, la diabetes mellitus, edad superior a 60 años, sexo masculino o mujer posmenopáusica, y antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular antes de los 55 años en los hombres o 65 años en las mujeres.
2. *Repercusión visceral y/o enfermedad cardiovascular clínica*: comprende la presencia de enfermedad cardíaca (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda), enfermedad cerebrovascular, nefropatía, arteriopatía periférica y retinopatía.

Teniendo en cuenta estos aspectos se recomienda una aproximación basada en el VI informe del Joint National Committee (Tabla 9).

Tratamiento de la HTA

Aunque no existe acuerdo unánime sobre las cifras absolutas ideales, el objetivo del tratamiento sería descender la presión arterial sistólica cuando se encuentra entre 140 y 160 por debajo de 140 mmHg, y por debajo de 160 si era igual o superior a 180 mmHg. En caso de insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal se aconseja incluso un control más riguroso y en la diabetes por debajo de 130/80 mmHg.

Cifras de presión Arterial (mmHg)	A	Grupos de riesgo B	C
Normal alta 130-139/85-90	MNF	MNF	Farmacológico Si IC, IR o DM
Estadio 1 140-159/90-99	MNF (12 meses)	MNF (6 meses)	Farmacológico
Estadio 2 y 3 Igual o > 160/100	Farmacológico	Farmacológico	Farmacológico

MNF: medidas no farmacológicas; IC: insuficiencia cardíaca; IR: insuficiencia renal; DM: diabetes mellitus.

Grupo A: no factores de riesgo cardiovascular, no repercusión en órganos diana ni enfermedad cardiovascular. Grupo B: uno o más factores de riesgo, sin enfermedad cardiovascular ni repercusión en órganos diana. Grupo C: enfermedad cardiovascular y/o repercusión visceral, con o sin factores de riesgo asociados.

Tabla 9.
Estrategia del
tratamiento de la HTA
según el VI informe del
Joint National Committee

La presión arterial diastólica debería bajar por debajo de 90 mmHg. Una de las normas del tratamiento a tener más en cuenta es el descenso progresivo, nunca brusco, de la presión arterial.

El tratamiento comprende 2 tipos de medidas:

- Medidas no farmacológicas: ya expuestas en el tratamiento de la hipercolesterolemia, a las que hay que añadir la restricción moderada de sal (< 6 gramos/ día). No hay que olvidar que los pacientes ancianos son más sensibles a la deplección de sal y de volumen. Debe asegurarse una ingesta adecuada de K, Ca y Mg.
- Tratamiento farmacológico: debe iniciarse siempre con dosis inferiores a las recomendadas en pacientes más jóvenes. En la actualidad existen un gran número de fármacos que son efectivos para bajar la presión arterial. La elección de un tipo u otro depende de varios factores, especialmente de las enfermedades asociadas y la posibilidad de empeorar otros factores de riesgo o provocar efectos secundarios. Dado que muchas veces se trata de pacientes politratados, debe simplificarse al máximo el tratamiento.

Los diuréticos tiazídicos pueden modificar desfavorablemente el metabolismo de los hidratos de carbono y lipídico, inducir hiperuricemia y provocar hipopotasemia. Los bloqueadores beta pueden empeorar la insuficiencia cardíaca, están contraindicados en la arteriopatía periférica y EPOC, y los que no tienen actividad simpaticomimética intrínseca modifican desfavorablemente el perfil lipídico. Los calcioantagonistas producen edemas periféricos y estreñimiento, alteraciones de la conducción (sobre todo asociados a bloqueadores beta) y disfunción sistólica y diastólica. Los bloqueadores alfa se asocian a mayor incidencia de hipotensión ortostática. Los inhibidores del enzima conversiva de la angiotensina (IECAS) se asocian con tos y en la fase inicial del tratamiento requieren control de la función renal por la mayor

prevalencia de estenosis aterosclerótica de la arteria renal bilateral en ancianos. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II constituyen una nueva modalidad terapéutica que puede obviar alguno de los efectos secundarios de los IECAS.

Bibliografía

- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, *et al.* Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Archbold RA, Timmis AD. Modification of coronary artery disease progression by cholesterol-lowering therapy: the angiographic studies. *Curr Opin Lipidol* 1999;10: 527-34.
- Kannel WB. Cardiovascular risk factors in the elderly. *Coronary Artery Dis* 1997;8:565-75.
- Abrams J, Coultas DB, Malholtra D, *et al.* Coronary risk factors and their modification: lipids, smoking, hypertension, estrogen, and the elderly. *Curr Prob in Cardiol* 1995;20:535-610.
- Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for coronary artery disease in old persons in a academic hospital-based geriatrics practice. *Coronary Artery Dis* 2000; 11:437-9.
- Lima J, Fonollosa V, Vilardell M. Fisiopatología del envejecimiento cardiovascular. Factores de riesgo cardiovascular en la persona mayor. *Medicine* 1999; 7(125):5860-5.
- Lakatta EG. Cardiovascular aging research: the next horizons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:613-25.
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, *et al.* Long term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101: 948-54.

10. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: a "set up" for cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:139-46.
11. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein (a): still an enigma. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:391-6.
12. Corti MC, Barbato GM, Baggio G. lipoprotein alterations and atherosclerosis in elderly. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8:236-41.
13. Schmuck A, Fuller CJ, Devaraj S, Jialal I. Effect of aging on susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation. *Clin Chem* 1995;41:1628-32.
14. Napoli C, Abete P, Corso G, et al. Increased low-density lipoprotein peroxidation in elderly men. *Coronary Artery Dis* 1997;8:129-36.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Rifkind BM, et al. Cholesterol lowering in elderly population. *Arch Intern Med* 1999; 159:1670-8.
16. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
17. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279: 1615-22.
18. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
19. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Med Intern* 1997;126:753-60.
20. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995;274:539-4.
21. Robins SJ, Collins D, Wites JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events Va-HIT: a randomized control trial. *JAMA* 2001;285:1585-91.
22. Rubies-Prat J, Pedro-Botet J. Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular. ¿Fin de la controversia? *Med Clin (Barc)* 2003;120:303-7.
23. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and risk of hypertension in elderly: the Framingham Study. *J Hypertens* 1988;8(suppl 1):53-9.
24. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG. Outcome trials in older patients with isolated systolic hypertension. *Eur Heart J Supplements* 2000;2(suppl D):D13-D16.
25. Prisant LM, Moser M. Hypertension in the elderly. Can we improve results of therapy. *Arch Intern Med* 2000; 160:283-9.
26. Castelli WP, Wilson PW, Levy D, Anderson K. Cardiovascular risk factors in the elderly. *Am J Cardiol* 1989;63:12H-19H.
27. Pradhan AD, Skerrett PJ, Manson JE. Obesity, diabetes, and coronary risk in women. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:323-30.
28. Kuusisto J, Lempiäinen P, Mykkänen L, Laakso M. Insulin resistance syndrome predicts coronary artery disease events in elderly type 2 diabetes men. *Diabetes Care* 2001;24:1629-33.
29. Hanratty C, McAuley D, Silke B. Epidemiology and treatment of left ventricular hypertrophy in the elderly. *Coronary Artery Dis* 1999;10:633-40.
30. Kohrt WM. Abdominal obesity and associated comorbidities in the elderly. *Coronary Artery Dis* 1998; 8:489-94.
31. Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coronary Artery Dis* 1998;9:49-50.
32. Moustapha A, Robinson K. High plasma homocysteine: a risk factor for vascular disease in the elderly. *Coronary Artery Dis* 1998;9:725-30.
33. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
34. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Clin Invest Arteriocler* 2000;12:125-52.
35. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
36. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2000;132: 780-7.
37. Summary of the second report of The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993;269:3015-23.