

## PREGUNTA CLÍNICA N° 10

### ¿CUÁL ES LA DOSIS DE ESTATINAS QUE HAY QUE UTILIZAR PARA EL TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

## RESUMEN

### 1. Pregunta clínica en formato PICO.

<b>Pacientes</b>	Población con antecedentes de enfermedad cardiovascular
<b>Intervención</b>	Dosis intensivas
<b>Comparación</b>	Dosis bajas o moderadas
<b>Resultados</b>	Mortalidad y morbilidad cardiovascular, efectos secundarios
<b>Tipo de estudio</b>	RS de ECA, ECA

### 2. Introducción.

La guía sobre los lípidos como factor de riesgo cardiovascular de Osakidetza del 2008 hacía las siguientes recomendaciones:

Tanto en pacientes con cardiopatía isquémica, como en los individuos que son dados de alta tras un síndrome coronario agudo como en pacientes con ictus isquémico de origen aterotrombótico y sin cardiopatía isquémica, como en individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis moderadas de estatinas, con independencia de la cifra basal de c-LDL.

En aquellas personas en las que no se han conseguido cifras de c-LDL menores de 100 mg/dl se podría aumentar la dosis de estatinas, una vez que se ha informado al paciente de los beneficios y riesgos del tratamiento.

### 3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

#### 3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
<b>NICE 2008</b>	<p>A todos los adultos con evidencia clínica de ECV se recomienda tratamiento con estatinas.</p> <p>Por lo general se debe iniciar con un fármaco con un bajo coste de adquisición (teniendo en cuenta dosis diaria y el precio del producto por dosis) .</p> <p>Las personas con síndrome coronario agudo se debe tratar con estatina a dosis mayores/ intensas.</p> <p>Cualquier decisión de ofrecer una mayor intensidad con estatinas debería tener en cuenta las preferencias del paciente, informado comorbilidades, la polimedicación, y los</p>	<p>Baigent C, Lancet. 2005; 366 (9493) :1267-1278.) Metanálisis</p> <p>Bastuji_garin S, J Hypertens. 2002; 20 (10) :1937-1980. )</p>	

	<p>beneficios y riesgos de tratamiento.</p> <p>El tratamiento para la prevención secundaria de la ECV se debe iniciar con simvastatina 40 mg. Si hay potencial de interacciones, o simvastatina 40 mg está contraindicada, se puede optar por una dosis más baja u otra alternativa, tal como la pravastatina</p> <p>En las personas que toman estatinas para prevención secundaria, considere aumentar a 80 mg de simvastatina o un medicamento de eficacia y coste de adquisición similar, si no se obtiene un colesterol total de menos de 4 mmol / litro (154.7 mg/dl) o un colesterol LDL de menos de 2 mmol / litro (77.3 mg/dl). Cualquier decisión de aumentar la dosis debe tener en cuenta informada las preferencias, las comorbilidades, los múltiples tratamientos con fármacos, y los beneficios y riesgos del tratamiento.</p> <p>Se deben monitorizar los niveles teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes no consiguen un colesterol total de menos de 4 mmol / litro (154.7 mg/dl) o un colesterol LDL de menos de 2 mmol / litro (77.3 mg/dl).</p>	<p>Beswick AD, Behar S. Circulation. 2000; 102 (1) :21-27.</p> <p>Bhopal R, J Public Health. 2005; 27 (1) :93-100.</p>	
--	--	--	--

**Resumen GPC Base:**

Tanto la anterior guía de Osakidetza como la guía, NICE recomiendan estatinas como tratamiento de elección en prevención cardiovascular secundaria. Ambas guías consideran la posibilidad de valorar dosis más altas de estatinas en pacientes que no logren objetivos de niveles lipídicos. La guía del NICE se diferencia en que recomienda dosis altas de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo. La guía Osakidetza da recomendaciones al alta tras un síndrome coronario agudo, recomendando dosis moderadas.

**3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.**

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

**Conclusión:**

La dosis estándar de estatina recomendada es simvastatina 40 mg o similar.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

**3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. (solo si es necesario)**

<b>Criterios selección estudios</b>	ECA o Cohortes prospectivas
<b>Período de búsqueda</b>	2008-2013
<b>Bibliografía de expertos</b>	No
<b>Bases de datos y estrategia de</b>	<b>Ver Anexo I</b>

<b>búsqueda</b>	
-----------------	--

*\* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.*

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 10.

#### 4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad).

##### 4.1. GRADE evidenceprofile

**Bibliografía:** Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40,000 patients. *European Heart Journal* 2011; 32(11): 1409-15.

**Comparación:** Dosis intensiva de estatinas vs. Dosis moderada de estatinas

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo*	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
<b>Desenlace1: Mortalidad total (seguimiento 2,5 años)</b>												
10	ECA	no serio <sup>1</sup>	no seria <sup>2</sup>	no seria <sup>3</sup>	No seria	Poco probable	1791/20842 (8,6%)	1853/20804 (8,9%)	RR 0,92 (de 0,83 a 1,03)	7 menos por 1000 (de 15 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
<b>Desenlace2: Mortalidad cardiovascular</b>												
7	ECA	No serio	No seria	seria <sup>3</sup>	No seria	Poco probable	1012/20419 (5%)	1086/20374 (5,3%)	RR 0,89 (de 0,78 a 1,01)	6 menos por 1000 (de 12 menos a 1 más) <sup>6</sup>	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace3: Muerte coronaria + IM no fatal</b>												
9	ECA	no serio <sup>7</sup>	No seria	seria <sup>3</sup>	No seria	Poco probable <sup>9</sup>	1490/15847 (9,4%)	1660/15798 (10,5%)	RR 0,9 (de 0,84 a 0,96)	11 menos por 1000 (de 4 a 17 menos) <sup>1</sup> NNT 91 durante 2,5 años	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA <sup>10</sup>
<b>Desenlace4: IM no fatal</b>												
5	ECA	no serio <sup>7</sup>	No seria	seria <sup>3</sup>	No seria	Poco probable <sup>9</sup>	-	-	RR 0,82 (de 0,76 a 0,89)	-	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace5: Ictus fatal y no fatal, no AIT</b>												
10	ECA	no serio <sup>7</sup>	No seria	seria <sup>3</sup>	No seria	Poco probable <sup>9</sup>	576/21000 (2,7%)	669/20859 (3,2%)	RR 0,86 (de 0,77 a 0,96)	4 menos por 1000 (de 1 menos a 7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace6: Mortalidad total en subgrupo síndrome coronario</b>												
3	ECA	No serio	No seria	seria <sup>3</sup>	seria <sup>16</sup>	Poco probable	565/13181	581/13159	RR 0,75 (de 0,61a 0,91)	-	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
<b>Desenlace7: Mortalidad cardiovascular en subgrupo síndrome coronario</b>												
3	ECA	No serio	No seria	seria <sup>3</sup>	seria <sup>16</sup>	Poco probable	119/4508 (2,6%)	0%	RR 0,74 (de 0,59 a 0,94)	- <sup>14</sup>	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
<b>Desenlace8: Incremento de riesgo de cáncer</b>												
5	ECA	No serio	No seria	No seria	No seria	Poco probable	826	865	RR 0,95 (de 0,87 a 1,04)	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
<b>Desenlace9: Incremento de riesgo de rabdomiolisis</b>												
6	ECA	Serio <sup>17</sup>	No seria	No seria	Seria <sup>17</sup>	Poco probable	16	7	RR 1,70 (de 0,56 a 5,19)	-	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

## GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta Nº 10.

<sup>1</sup> 10 ECA (41,778 participantes) incluidos en la revisión: 20.919 recibieron dosis intensivas de estatinas y 20.859 dosis bajas o moderadas. 7 ECA reportaron métodos adecuados de aleatorización y OSA. Todos los ECA eran ciegos y con seguimiento adecuado. Los análisis de intención de tratar fueron utilizados en 8 ECA. La media de seguimiento fue de 0,5 a 6,7 años (media 2,5 años).

<sup>2</sup>  $I^2=38\%$

<sup>3</sup> dos de los ensayos grandes incluidos (PROVE-IT, AZ) y uno mas pequeño, Colivicchi, son en pacientes con síndrome coronario agudo, con una fisiopatología distinta a pacientes con enfermedad cardiovascular estable por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a los efectos con posterioridad a la fase aguda. Solo el ensayo grande TNT y uno pequeño (Yu et al) comparaba dosis intensivas frente estándar. En el ensayo AZ e IDEAL usaban dosis bajas de estatina (simvastatina 20 mg) y en el PROVE-IT, SAGE y REVERSAL usaban una estatina menos potente (pravastatina)

<sup>4</sup> los autores dicen que la evidencia en esta variable no es concluyente segun analisis de tamaño de informacion optimo. Haría falta aleatorizar otros 40000 pacientes mas de riesgo similar.

<sup>5</sup>  $I^2=34\%$

<sup>6</sup> NNT para prevenir una muerte cardiovascular cada año fue de 119 pacientes (IC 95% de 63 a 1.364).

<sup>7</sup> Los autores siguieron determinados pasos para minimizar errores y sesgos en cada etapa del proceso de revisión. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada utilizando métodos relevantes y la calidad parece razonable.

<sup>8</sup>  $I^2=0\%$

<sup>9</sup> Se buscaron bases de datos apropiadas para los ensayos relevantes, no había restricciones de idiomas y se trataron de identificar estudios no publicados.

<sup>10</sup> Los autores concluyen que la evidencia en esta variable es concluyente según el análisis de tamaño de información óptimo. Potencia 80%.

<sup>11</sup> NNT para prevenir un evento coronario o infarto de miocardio no fatal por año es de 250 pacientes (IC 95% de 162 a 735).

<sup>12</sup>  $I^2= 0\%$

<sup>13</sup>  $I^2= 0\%$

<sup>14</sup> NNT muerte cardiovascular = 119( IC95% de 63 a 1364 ) pacientes deben tratarse para prevenir un evento por año

<sup>15</sup> En un ensayo con dosis altas de simvastatina, CK aumenta 10 veces el límite superior asociada con miopatía fue más común con simvastatina 80mg que simvastatina 40mg (9 vs 1), y en otro ensayo de atorvastatina 80mg, CK aumenta dos veces el límite normal asociado a miopatía requirió discontinuar el tratamiento en dos pacientes.

<sup>16</sup> IC muy amplio

<sup>17</sup> Riesgo de sesgos, pocos eventos

#### 4.2. Resumen de la evidencia.

La anterior guía ya recogía que las estatinas en dosis moderadas han demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica, disminuyen la mortalidad de origen coronario, las ACVA mortales y no mortales y disminuyen IAM no mortales. En pacientes con ACVA reducen eventos cardiovasculares mayores y la recurrencia de ACVA isquémico. También en individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada disminuyen IAM no mortal y las muertes de origen coronario.

Las estatinas a dosis más altas o las estatinas más potentes reducen de forma más intensa los niveles de lípidos. Sin embargo la reducción de niveles lipídicos es una variable intermedia. La decisión sobre qué dosis de estatina utilizar debería basarse en resultados orientados al paciente, en variables clínicamente relevantes. Además, las comparaciones directas entre distintas estatinas para conocer su potencia relativa con respecto a variables clínicamente relevantes como la disminución de eventos cardiovasculares o mortalidad o sobre la seguridad entre distintas estatinas son escasas (1).

Puesto que las estatinas proporcionan beneficios en pacientes con riesgo aumentado o enfermedad cardiovascular establecida, se ha argumentado que un tratamiento más intensivo, con dosis más altas podría proporcionar beneficios adicionales. Se han publicado algunos metaanálisis con terapia intensiva desde la publicación de la guía de lípidos de Osakidetza.

La guía anterior recomendaba dosis moderadas de estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica, considerando la posibilidad de aumentar la dosis en aquellos pacientes en los que no se obtenían cifras de c-LDL menores a 100mg/dl.

Un reciente metaanálisis (2) incluye 10 ensayos clínicos más de 40.000 pacientes en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, con un seguimiento medio de 2,5 años y compara el tratamiento intensivo (atorvastatina 80mg) con dosis moderadas a bajas (simvastatina 20 mg, pravastatina 40mg, lovastatina 5 mg...). No ha mostrado que el tratamiento intensivo reduzca la mortalidad por todas las causas ni la mortalidad cardiovascular. Además realizaron una metarregresión y no encontraron una relación lineal entre reducción de LDL y reducción de riesgo CV, tal y como sugieren otros estudios (3). Si ha mostrado reducir la variable compuesta de muerte por enfermedad coronaria más infarto de miocardio no fatal (9,4% frente 10,5%; NNT: 91 durante 2,5 años). También se redujeron los infartos no fatales y la variable compuesta de ictus fatales y no fatales eventos no fatales.

Este metaanálisis realiza un análisis de subgrupos de los tres ensayos incluidos con pacientes con síndrome coronario agudo (A-Z, PROVE-IT, Colivicchi et al). En estos pacientes, sí se observó una disminución de la mortalidad por todas las causas (RR: 0.75; IC95%: 0.61-0.91) y mortalidad cardiovascular (RR: 0.74; IC95%: 0.59-0.94) con el tratamiento intensivo (simvastatina 40-80 mg, atorvastatina 80 mg). NNT: 119 (IC95%: 63-1.364), esto es, se deberían tratar 119 pacientes para prevenir una muerte por enfermedad cardiovascular por/cada año. No se observaron diferencias en otros resultados CV. También otros metanálisis han encontrado reducción en la mortalidad por todas las causas en pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento con dosis intensivas de estatinas (4;5).

En el síndrome coronario agudo, con un mayor riesgo absoluto, puede que el balance eficacia/seguridad puede resultar favorable hacia el tratamiento intensivo. No se conoce la duración óptima del tratamiento a dosis intensivas como para hacer una recomendación de cuando disminuir la dosis de estatinas.

Al igual que otros metaanálisis anteriores (6), también en el metaanálisis de la CCT (3), que incluye los principales ECA del metaanálisis anterior, el tratamiento intensivo muestra reducir eventos coronarios mayores, reduciendo IM no fatales y muertes de origen coronario, siendo esta última no significativa. En este metaanálisis las dosis intensivas muestran reducir revascularización coronaria e ictus isquémicos (hemorrágicos o de origen desconocido, no significativo). También se ha publicado un metaanálisis (7) que incluye los tres principales ECA que comparan distintas dosis de estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular estable (IDEAL, TNT, SEARCH), y excluyen pacientes con síndrome coronario agudo. Los resultados son concordantes en tanto que se muestra que dosis altas de estatinas (atorvastatina 40-80 mg, atorvastatina 80 mg y simvastatina 80mg) no muestran efectos sobre la mortalidad total frente a dosis de atorvastatina 10 mg, simvastatina 20-mg o simvastatina 20-40 mg). Si que se observan menor riesgo de IM no fatales, así como mayores tasas de abandono por efectos adversos en el grupo de estatinas a dosis altas (25 abandonos más por efectos adversos por cada 1.000) (7). El metaanálisis de Silva (8) calcula un NNH de 47 (IC95%: 35 a 68) para el abandono de tratamiento debido a efectos adversos con las estatinas a dosis intensivas comparados con las bajas. Cabe destacar que más del 90% de los participantes incluidos en estos tres ECA mostraban buena tolerancia previa a las dosis estándar de estatinas y que la población con mayor riesgo de miopatía (ancianos, mujeres, pacientes con bajo IMC o con medicamentos que pudiesen interaccionar) fue excluida o estaba poco representada. A pesar de todo, en el ensayo SEARCH (9) la miopatía fue más frecuente con simvastatina 80mg frente a 20mg (0.88% frente 0,03%, NNH: 118 durante 6,7 años; IC95%: 92 a 165). También hubo más casos de rhabdomiolisis con la dosis de 80 mg (7 casos (0.12%) frente a ninguno (NNH durante 6.7 años de 862 (IC95% de 495 a 3319) (9). Los aumentos de niveles de transaminasas, tres veces por encima de los niveles

normales, fueron también más frecuentes en los ensayos con las dosis altas de estatinas (1,5% de los pacientes frente 0,4%) (4). Las dosis intensivas de estatinas se han asociado a un incremento de nuevos casos de diabetes cuando se comparan con dosis moderadas de estatinas. Se ha calculado que con las dosis intensivas de estatinas el NNH por año para un nuevo caso de diabetes es 498, mientras el NNT para un nuevo caso de evento cardiovascular al año es de 155 (10).

Hay que tener en cuenta que es probable que estos efectos adversos sean más frecuentes en la práctica clínica, donde las estatinas se prescriben a población de mayor edad, con más comorbilidad (edad, IR, alcoholismo, IH..), el seguimiento no es tan estrecho como en un ensayo clínico y donde los pacientes pueden tomar medicamentos que interaccionen con las estatinas (ej inhibidores del citocromo P450, otros hipolipemiantes) y con una duración superior a los ensayos clínicos, por lo que pueden aparecer efectos adversos a largo plazo.

En todos estos ECA, las dosis de estatinas estaban predefinidas y no había un objetivo de LDL predefinido.

Como limitación de estos metanálisis están que algunos de los ensayos incluidos (PROVE-IT, A to Z, Colivicchi) son en pacientes con síndrome coronario agudo, con una fisiopatología distinta a pacientes con enfermedad cardiovascular estable por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a los efectos con posterioridad a la fase aguda. Otra de las limitaciones es que en los ensayos en pacientes con síndrome coronario agudo, las comparaciones en la mayoría de los casos han sido frente a dosis más bajas (simvastatina 20 mg) o pravastatina 40 mg. En los ensayos en pacientes con ECV estable, de entre los ensayos con mayor número de participantes solo el ensayo TNT comparaba dosis intensivas frente estándar (atorvastatina 10 mg). En el ensayo A to Z e IDEAL usaban dosis bajas de estatina (simvastatina 20 mg) y en el PROVE-IT usaban una estatina menos potente (pravastatina).

No se conoce bien el beneficio adicional de las estatinas a dosis intensivas frente a dosis habitualmente utilizadas en la clínica (40 mg de simvastatina o equivalente). En pacientes con enfermedad cardiovascular estable no se ha demostrado mejoras en mortalidad total ni cardiovascular. En cuanto a las ventajas con respecto a infartos de miocardio no fatales, se debe tener en cuenta que el tamaño del efecto observado es pequeño. Por otra parte una valoración global de los resultados implica valorar estos resultados de eficacia junto con los posibles aumentos de efectos adversos y abandonos ya comentados. Puesto que se dispone de ensayos como el HPS en los que se ha mostrado que simvastatina a dosis de 40 mg al día en comparación con placebo disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad total en un entorno mixto de personas con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo de enfermedad, o el ensayo 4S en prevención secundaria (simvastatina 20-40mg) con reducción de mortalidad total, disminución de mortalidad coronaria, disminución de eventos CV mayores e incluso disminución de ictus. Las comparaciones de dosis intensivas de estatinas deberían realizarse frente a dosis moderadas de estatinas que se han mostrado de interés en la clínica. Las estatinas a dosis moderadas tienen un mejor historial de seguridad, se toleran mejor, y han mostrado reducir los resultados clínicos y centrados en el paciente incluida la mortalidad general. Por el contrario, las estatinas a dosis altas no son tan bien toleradas y no se han asociado con un beneficio global de mortalidad en comparación con estatinas a dosis moderadas. Una estrategia centrada en el paciente supone la utilización de estatinas a dosis moderadas en la mayoría de los pacientes y un enfoque de decisiones compartidas en casos de aumentar a dosis intensivas según la tolerancia. Actualmente no hay evidencia suficiente que compense la relación beneficio/riesgo para generalizar el uso de estatinas a dosis intensivas en los pacientes con enfermedad coronaria estable. Por todo esto, el equipo redactor de la guía recomienda el uso de estatinas que han mostrado reducir morbilidad coronaria, a dosis bien representadas en los ensayos clínicos más relevantes y con un buen coste de tratamiento, como simvastatina 40 mg, atorvastatina 10-20 mg o pravastatina 40 mg.

## 5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

**Pregunta N°10: ¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?**

**Población:** población con antecedentes de enfermedad cardiovascular

**Intervención:** Dosis intensivas

**Comparación:** Dosis bajas o moderadas

**Perspectiva:** Clínica

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Moderada	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="762 561 1171 610">Desenlaces:</th> <th data-bbox="1171 561 1308 610">Calidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="762 610 1171 659">1. Mortalidad total</td> <td data-bbox="1171 610 1308 659">Alta</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 659 1171 708">2. Mortalidad cardiovascular</td> <td data-bbox="1171 659 1308 708">Moderada</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 708 1171 756">3. Muerte coronaria + IM no fatal</td> <td data-bbox="1171 708 1308 756">Moderada</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 756 1171 805">4. IM no fatal</td> <td data-bbox="1171 756 1308 805">Moderada</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 805 1171 854">5. Ictus fatal y no fatal, no AIT</td> <td data-bbox="1171 805 1308 854">Moderada</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 854 1171 902">6. Mortalidad total en subgrupo síndrome coronario</td> <td data-bbox="1171 854 1308 902">Baja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="762 902 1171 951">7. Mortalidad cardiovascular en subgrupo síndrome coronario</td> <td data-bbox="1171 902 1308 951">Baja</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	Calidad	1. Mortalidad total	Alta	2. Mortalidad cardiovascular	Moderada	3. Muerte coronaria + IM no fatal	Moderada	4. IM no fatal	Moderada	5. Ictus fatal y no fatal, no AIT	Moderada	6. Mortalidad total en subgrupo síndrome coronario	Baja	7. Mortalidad cardiovascular en subgrupo síndrome coronario	Baja	<p>Los eventos no fatales se reducen de forma significativa, incluso la variable compuesta de muerte coronaria mas IM no fatal es evidencia concluyente aplicando el analisis del tamaño optimo de informacion.</p> <p>Las dosis de estatinas que se comparan con dosis intensivas son mas bajas que las usadas en clinica.</p> <p>Incluye ensayos de síndrome coronario que pueden dar mas beneficio que en enfermedad crónica.</p>	<p>La mortalidad no se reduce de forma significativa pero la dirección del efecto es consistente hacia los beneficios. Es evidencia no concluyente en este aspecto.</p>
Desenlaces:	Calidad																				
1. Mortalidad total	Alta																				
2. Mortalidad cardiovascular	Moderada																				
3. Muerte coronaria + IM no fatal	Moderada																				
4. IM no fatal	Moderada																				
5. Ictus fatal y no fatal, no AIT	Moderada																				
6. Mortalidad total en subgrupo síndrome coronario	Baja																				
7. Mortalidad cardiovascular en subgrupo síndrome coronario	Baja																				



GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 10.

BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="758 207 1171 253">Desenlaces:</th> <th data-bbox="1171 207 1381 253">Balance</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="758 253 1171 298">1. Mortalidad total</td> <td data-bbox="1171 253 1381 298">SE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="758 298 1171 344">2. Muerte CV</td> <td data-bbox="1171 298 1381 344">SE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="758 344 1171 389">3. Muerte coronaria + IM no fatal</td> <td data-bbox="1171 344 1381 389">P-B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="758 389 1171 435">4. IM no fatal</td> <td data-bbox="1171 389 1381 435">P-B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="758 435 1171 480">5. Ictus fatal y no fatal, no AIT</td> <td data-bbox="1171 435 1381 480">P-B</td> </tr> <tr> <td data-bbox="758 480 1171 526">6. Mortalidad total en subgrupo sd coronario</td> <td data-bbox="1171 480 1381 526">B-I/M</td> </tr> <tr> <td data-bbox="758 526 1171 571">7. Mortalidad CV en subgrupo sd coronario</td> <td data-bbox="1171 526 1381 571">B-I/M</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="758 602 1171 727">B-I/M: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ inconv; R-I/M: Riesgos/incon importantes/Modestos</p>		Desenlaces:	Balance	1. Mortalidad total	SE	2. Muerte CV	SE	3. Muerte coronaria + IM no fatal	P-B	4. IM no fatal	P-B	5. Ictus fatal y no fatal, no AIT	P-B	6. Mortalidad total en subgrupo sd coronario	B-I/M	7. Mortalidad CV en subgrupo sd coronario	B-I/M	En los ensayos los efectos adversos pueden estar escasamente informados. Aumentan las enzimas hepáticas, podría aumentar CK, se han observado mayores tasas de abandonos por efectos adversos con las dosis intensivas (25 por cada 1000, desde 19 mas a 32 mas abandonos) en pacientes con enfermedad coronaria estable.	Las dosis intensivas de estatina podrían ofrecer beneficio y deberían considerarse tras valorar la historia clínica del paciente y el perfil de posibles efectos secundarios.
Desenlaces:	Balance																					
1. Mortalidad total	SE																					
2. Muerte CV	SE																					
3. Muerte coronaria + IM no fatal	P-B																					
4. IM no fatal	P-B																					
5. Ictus fatal y no fatal, no AIT	P-B																					
6. Mortalidad total en subgrupo sd coronario	B-I/M																					
7. Mortalidad CV en subgrupo sd coronario	B-I/M																					
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes  Opiniones probablemente similares	Incierto  Incierto	Aproximadamente el 50% de los pacientes abandonan el tratamiento crónico con estatinas.																	
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos  Los beneficios son importantes	Incierto  Incierto																		

Balance de las consecuencias:	
Dosis bajas o moderadas vs. Dosis altas	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
Recomendación:	
Dosis bajas o moderadas vs. Dosis altas	<b>Se sugiere considerar la opción</b>

Redacción de la recomendación:

Se recomienda la utilización de estatinas en prevención cardiovascular secundaria independientemente de las cifras de colesterol.

Se recomienda utilizar estatinas que han demostrado reducción de morbimortalidad cardiovascular en prevención cardiovascular secundaria: simvastatina, atorvastatina y pravastatina.

Se sugiere la utilización de dosis moderadas de estatinas frente a dosis altas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular.

Se sugiere la utilización de dosis intensivas de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Las estatinas en dosis moderadas han demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica, disminuyen la mortalidad de origen coronario, las ACVA mortales y no mortales y disminuyen IAM no mortales. Las estatinas a dosis intensivas han mostrado reducir la variable combinada de infartos no fatales mas muerte por enfermedad coronaria NNT: 91 durante 2,5 años), pero no la mortalidad total, ni mortalidad cardiovascular, ni los infartos fatales frente a dosis bajas (inferiores a las utilizadas en clínica). El NNH de las dosis altas frente a las bajas de reacciones adversas que llevaron a abandonar el tratamiento ha sido de 47 (95% CI, 35-69).

En los ensayos clínicos con síndrome coronario agudo si se ha observado disminución en la mortalidad total.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

-

Evaluación y prioridades de investigación:

-

## Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
<b>Medline (Ovid)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. statins</li> <li>2. coronary disease</li> <li>2. cholesterol</li> <li>3. secondary prevention</li> <li>4. meta-analysis</li> <li>5. RCT</li> <li>5. 1 y 2</li> <li>6. 1,2 y</li> <li>7. 1,2,3 y 4</li> <li>8. 1,2,3 y 5</li> <li>9. 1,2 y 3</li> </ol> <p>Tambien<b>MeSH</b>                      Acute Coronary Syndrome /mortality; Aged; Cardiovascular Diseases /mortality /prevention &amp; control;                      Cause of Death; Female; Humans; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors /administration &amp; dosage /adverse effects; Male; Middle Aged; Myocardial Infarction /mortality; Observer Variation;                      Randomized Controlled Trials as Topic; Treatment Outcome</p> <p><b>Estatinas</b>                      ("hydroxymethylglutaryl-coareductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coareductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coareductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("secondary prevention"[MeSH Terms] OR ("secondary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "secondary prevention"[All Fields]) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields])</p>	2008-2013
<b>Embase (Ovid)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. statins</li> <li>2. coronary disease</li> <li>2. cholesterol</li> <li>3. secondary prevention</li> <li>4. meta-analysis</li> <li>5. RCT</li> <li>5. 1 y 2</li> <li>6. 1,2 y</li> <li>7. 1,2,3 y 4</li> <li>8. 1,2,3 y 5</li> <li>9. 1,2 y 3</li> </ol>	2008-2013
<b>Cochrane****(Willey)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. statins</li> <li>2. statins and secondary prevention</li> </ol>	2008-2013

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 10.

## Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Mills EJ, 2011	Sí

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 10.

### **Anexo III. Forest Plot.**

*No aplicable.*

### **Anexo IV. Costes.**

*No aplicable.*

## Anexo V. Bibliografía.

- (1) Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(2):139-51.
- (2) 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.
- (3) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
- (4) Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178(5):576-84.
- (5) Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914-21.
- (6) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):438-45.
- (7) High dose versus standard dose statins in stable coronary heart diseases. *Therapeutics Letter Issue 87 / Jul - Aug 2012*. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/87.pdf>.
- (8) 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 Feb;29(2):253-60.
- (9) Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parish S, Collins R, Group SSC. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *American heart journal* 2007;154(5):815-23.
- (10) 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(24):2556-64.