

## PREGUNTA CLÍNICA N° 12

### ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HIPOLIPOMIANTE MÁS EFECTIVO DESPUÉS DE LA ESTATINA 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>	Fibratos, omega-3 o niacina
<b>Comparación</b>	Placebo
<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 de 2008 (1) hacía las siguientes recomendaciones:

En pacientes con cardiopatía isquémica, en individuos que son dados de alta tras un síndrome coronario agudo, en pacientes con ictus isquémico de origen aterotrombótico y sin cardiopatía isquémica y 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 caso de intolerancia a las estatinas se recomienda bajar la dosis o cambiar a otra estatina. Si persiste la intolerancia utilizar fibratos. Otras opciones podrían ser ácido nicotínico, resinas y/o ezetimiba.

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. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
<b>NICE 2008</b>	<p>Para la prevención secundaria, el tratamiento hipolipemiente no se debe retrasar por la dirección de los factores de riesgo.</p> <p>Si una persona tiene el síndrome coronario agudo, el tratamiento con estatinas no se debe retrasar hasta que estén disponibles los niveles de lípidos.</p> <p>A todos los adultos con evidencia clínica de ECV, se recomienda tratamiento con estatinas</p> <p>Recomiendan tener en cuenta factores adicionales como la</p>	<p>Baigent C, Lancet. 2005; 366 (9493):1267-1278.) Metanálisis</p> <p>Bastujigarín S, J Hypertens. 2002; 20</p>	

	<p>comorbilidad y la esperanza de vida.</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>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, como la pravastatina.</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>Los fibratos, el ácido nicotínico o las resinas de intercambio aniónico pueden ser considerados para la prevención secundaria en personas con ECV que no toleran las estatinas.</p> <p>El ácido nicotínico puede ser considerado para la prevención secundaria en personas con ECV que no toleran las estatinas</p> <p>Ezetimiba: las personas con hipercolesterolemia primaria deben ser consideradas candidatas al tratamiento con ezetimiba en línea con '<i>Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia</i>' (NICE <i>technology appraisal guidance</i> 132).</p>	<p>(10) :1937-1980.</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 (1) como la guía NICE (2) recomiendan estatinas como tratamiento de elección en prevención cardiovascular secundaria. Fibratos, ácido nicotínico, resinas o ezetimiba, se consideran para pacientes que no toleran estatinas. Ezetimiba es una opción para hipercolesterolemia familiar en la guía NICE.

**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:**

En prevención secundaria de la ECV, hay evidencia sobre el beneficio de la utilización de estatinas. Todas las guías las recomiendan independientemente de los valores de LDL. La dosis estándar de estatina recomendada es simvastatina 40 mg o similar.

Los fibratos, resinas y ezetimibe se reservan para pacientes que no toleran estatinas.

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's o Cohortes prospectivas
<b>Período de búsqueda</b>	2008-2013
<b>Bibliografía de expertos</b>	No
<b>Bases de datos y estrategia de búsqueda</b>	<b>Ver Anexo I</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° 12.

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

##### 4.1. GRADE evidence profile

**Bibliografía:** Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375(9729):1875-84.

##### Comparación 1: Fibratos vs. Placebo

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: Eventos cardiovasculares mayores (definidos así por el autor o cardíaco+cerebrovascular) (seguimiento de 21 meses a 5,1 años)</b>												
5	ECA	no serio <sup>1</sup>	no sería <sup>2</sup>	sería <sup>3</sup>	no sería	ninguna	1355/9975 (13,6%)	1515/9969 (15,2%)	RR 0,90 (de 0,82 a 1,00)	15 menos por 1000 (de 27 menos a 0 más)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace2: Eventos coronarios</b>												
16	ECA	no serio	no sería	sería <sup>4</sup>	no sería	ninguna <sup>5</sup>	1871/21503 (8,7%)	0%	RR 0,87 (de 0,81 a 0,93)	-	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
<b>Desenlace3: Revascularización coronaria</b>												
4	ECA	no serio	no sería <sup>6</sup>	sería <sup>7</sup>	no sería	ninguna	-	-	RR 0,88 (de 0,78 a 0,98)	-	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

<sup>1</sup> Uno de los ECA tiene calificación JADAD= 1; <sup>2</sup> uno de los ECA incluía pacientes con enfermedad cerebrovascular, excluyendo este ECA el efecto estimado es similar (RR. 12%) y disminuye I<sup>2</sup> de 47% a 18%; <sup>3</sup> De los 5 ECA uno es en prevención primaria y otro mezcla primaria y secundaria; <sup>4</sup> 4 de los ECA son en prevención 1 exclusivamente. El subgrupo de ECA en prev 2 da un RR: 0.896 IC95%: 0.847-0.949, con valor p para heterogeneidad entre prev 1 y 2 de p=0.072; <sup>5</sup> Se identifica sesgo de publicación en la variable de eventos coronarios (Egger's test= 0.035. Aunque la conclusión no cambia tras ajustar por este sesgo; <sup>6</sup> I<sup>2</sup>= 36.3%; <sup>7</sup> de los 4 ECA solo uno es en prev 2, unos es prev 1 y los otros dos incluyen tanto prev 1 como prev 2

**Bibliografía:** Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG; Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med 2012;172(9):686-94.

##### Comparación 2: Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo

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: Eventos cardiovasculares (angina, muerte cardíaca, muerte cardiovascular, ICC, enfermedad vascular periférica, AIT, ictus, IM fatal y no fatal, intervención CV) (seguimiento medio de 2 años)</b>												
14	ECA	no serio <sup>1</sup>	no sería <sup>2</sup>	no sería	no sería	ninguna	1473/10259 (14,4%)	3734/10226 (36,5%)	RR 0,99 (de 0,89 a 1,09)	4 menos por 1000 (de 40 menos a 33 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 12.

<sup>1</sup> JADAD 4.4 de 5

<sup>2</sup>  $I^2 = 27.1\%$ . No se observó efecto en distintos subgrupos como: evento CV previo, distintas localizaciones geográficas, distinta duración de tto, dosis o distinta calidad según la escala Jadad.

### Comparación 3: Ezetimiba vs. Placebo

No se han encontrado ECA con variables de morbimortalidad con ezetimiba (C-3).

#### 4.1. Resumen de la evidencia.

No se ha encontrado ningún nuevo estudio desde la edición de la guía anterior, que compare distintos fármacos hipolipemiantes en pacientes en prevención secundaria y que evalúe resultados de morbimortalidad coronaria y cardiovascular.

##### **Estatinas**

El beneficio de las estatinas en prevención cardiovascular secundaria está bien establecido. 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.

En un metaanálisis publicado con posterioridad a la edición de la guía (3), que incluye tanto pacientes en prevención primaria como secundaria, en el subgrupo de pacientes con enfermedad coronaria previa se reduce el porcentaje de eventos vasculares por año en un 21% (RR por cada reducción de un mmol/L de LDL: 0,79; IC95% de 0,76 a 0,83) y en un 25% (RR por cada reducción de 1 mmol/L de LDL: 0,75; IC95% de 0,96 a 0,82) en los pacientes con enfermedad vascular no coronaria.

Las guías recomiendan el tratamiento con estatinas en todos los adultos con enfermedad coronaria o equivalente coronario (ateroesclerosis no coronaria, aneurisma aórtico. La guía NICE matiza que se deben tener en cuenta factores adicionales como la comorbilidad y la esperanza de vida y que 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) (ver pregunta número 4).

##### Diferencias clínicamente relevantes entre estatinas

Existe muy poca evidencia sobre eficacia y seguridad comparada entre distintas estatinas. Algunos ensayos (4-6), han realizado comparaciones directas de dosis altas de atorvastatina (80 mg) con dosis moderadas de estatinas o estatinas menos potentes (simvastatina 20 mg o pravastatina 40mg) y no estaban diseñados para conocer la eficacia relativa de una estatina comparada con otra. Otro estudio, comparaban distintas estatinas a las dosis máximas pero no presentaba como resultado variables clínicas (7).

Para consultar los efectos adversos de las estatinas, consultar la ficha específica de efectos adversos (pregunta número 11). En cuanto a los casos de miopatía o tenemos comparaciones directas entre estatinas para saber si los casos de miopatía con dosis altas de otras estatinas son más o menos frecuentes que con simvastatina a altas dosis.

A falta de comparaciones directas las estatinas se han comparado de forma indirecta en un metaanálisis en red, no encontrándose diferencias entre las distintas estatinas en mortalidad cardiovascular (8). Estos datos concuerdan con estudios anteriores publicados con anterioridad a la actualización de esta guía en pacientes en prevención secundaria (4-6).

En el Anexo 2 se muestran las estatinas por orden de precio indicando los ensayos clínicos con resultados clínicamente relevantes y los descensos observados en los niveles de colesterol LDL.

En resumen, las estatinas a dosis más altas o las estatinas más potentes reducen de forma más intensa los niveles de lípidos. No tenemos 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 la seguridad entre distintas estatinas (9).

##### Estatinas recientemente incorporadas al mercado

En el año 2009 se comercializó la rosuvastatina y en 2011 la pitavastatina. Rosuvastatina ha evaluado resultados de morbimortalidad frente a placebo en pacientes normocolesterolemicos con insuficiencia cardiaca isquémica de origen sistémico (10;11): la rosuvastatina a dosis de 10 mg a pesar de la importante reducción de c-LDL (45% p<0,001) y de PCRas (37% p<0,001) no mostró diferencias en la variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ACV no fatal ni en ninguno de sus componentes por separado. Tampoco en el ensayo GISSI-HF, hubo diferencias en la mortalidad ni mortalidad o ingreso hospitalario. En el estudio AURORA (12), en pacientes en hemodiálisis, rosuvastatina 10 mg no mostró diferencias significativas en la variable combinada de muerte por causa cardiovascular, IM no fatal o ictus no fatal.

También la pitavastatina a dosis de 2 mg se ha estudiado (13) (estudio PEARL) en pacientes con IC (el 25% con IM previo). En pacientes japoneses y tras un seguimiento de 2 años no mostró mejoras frente a placebo en la variable combinada de muerte cardiovascular y hospitalización por empeoramiento de la ICC. Tampoco hubo diferencias en las variables secundarias (mortalidad total, muerte cardiaca, hospitalización debido a empeoramiento de la IC, IM,

angina inestable, ictus)

### Otros fármacos hipolipemiantes

La guía anterior afirmaba que fibratos, resinas y ácido nicotínico no aumentan la supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica. Se han localizado nuevos ensayos clínicos con estos fármacos que han investigado variables de resultado cardiovasculares en los que no demuestran aumentar la supervivencia.

#### Fibratos

Distintos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con estatinas reduce los eventos cardíacos y la mortalidad cardiovascular. A diferencia de las estatinas que reducen el colesterol LDL, los fibratos aumentan los niveles de HDL-colesterol y reducen los triglicéridos

No hemos localizado ningún nuevo ensayo relevante de fibratos con resultados de morbimortalidad en pacientes en prevención secundaria cardiovascular desde la última edición de la guía. Se ha localizado un metanálisis (7) que incluye ensayos ya disponibles para la edición de la anterior guía así como dos nuevos ensayos, ambos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este metaanálisis incluye 18 ensayos tanto pacientes en prevención primaria como secundaria (4 en prevención primaria y 11 en secundaria, resto combinado), (8 ECA de buena calidad y 10 con calidad baja, Jadad <2). El efecto de los fibratos sobre el riesgo de eventos cardiovasculares mayores fue de significación estadística marginal, los fibratos reducen el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (RR= 0,88, IC95%: 0,82-0,95). El efecto favorable de los fibratos es sobre todo debido a que reducen el riesgo de eventos coronarios (RR= 0,87, IC95%: 0,81-0,93). También se mostró reducción en la revascularización coronaria (RR: 0,88, IC95%: 0,78 a 0,98; n = 15 834), pero no el ictus (RR: 1,03; 0,91 a 1,16; n = 27.021) o muerte cardiovascular (RR 0,97, IC: 0,88 a 1,07). La magnitud de la reducción relativa de riesgos es más modesta que con las estatinas. Los grupos no difirieron en efectos adversos graves por fármacos (RR 1,21, IC 0,91 a 1,61).

El estudio ACCORD (14) evaluó si el uso de un fibrato (fenofibrato) en combinación con una estatina, simvastatina (actuando tanto en LDL, HDL y TG) reducía el riesgo de eventos cardíacos y accidentes cerebrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 con una HbA1c  $\geq 7,5\%$ . Incluyó pacientes tanto en prevención primaria como secundaria. El grupo de fibrato y el grupo placebo no mostraron diferencias en las tasas de los resultados combinados de los ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares o muerte cardiovascular. En cuanto a efectos adversos se observaron muy pocos efectos adversos graves, los fibratos modificaron los parámetros de función renal al inicio de tto, pero no hubo un aumento en la tasa de diálisis o enfermedad renal grave, y algunos pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a efectos secundarios.

Se ha localizado un metaanálisis (15) que incluyó 6 ECA de pacientes tanto en prevención primaria como secundaria con el propósito de determinar la eficacia del tratamiento con fibratos en la reducción del riesgo vascular en pacientes con dislipemia aterogénica. Se concluyó que el tratamiento con fibratos redujo el riesgo de eventos vasculares. Sin embargo este trabajo tiene una calidad incierta y los resultados se basan en datos de subgrupos que no estaban preespecificado, por lo que las conclusiones de los autores deben ser tratados con precaución.

#### Ácidos grasos omega-3

Un metaanálisis que evaluaba la eficacia de los suplementos de ácidos grasos omega-3 frente a placebo en pacientes en prevención secundaria cardiovascular, no muestra evidencia de reducción de eventos cardiovasculares (RR: 0,99; IC95%: 0,89-1,09). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a mortalidad por todas las causas, muerte de origen cardíaco, IM, IM fatal, IM no fatal, angina estable e inestable, ICC o ictus o AIT. La pequeña reducción en mortalidad cardiovascular observada, desaparecía al excluir un estudio con graves problemas metodológicos (los grupos diferían en las incidencias de IM previo y angina) (16).

No hubo diferencias significativas en los análisis de subgrupos en función de la duración del tratamiento, la dosis, la calidad metodológica del ensayo, el uso de suplementos de aceite de pescado como tratamiento único, la ubicación del país, antecedentes de enfermedad cardiovascular, el uso concomitante de otros tratamientos.

#### Ezetimiba

Los resultados de los ensayos clínicos en los que se evalúa el uso combinado de simvastatina y ezetimiba muestran que la adición de ezetimiba consigue una disminución adicional de los niveles del c-LDL frente a estatinas en monoterapia

Se han publicado diversos estudios que no aportan evidencia alguna sobre la eficacia clínica-morbimortalidad cardiovascular del uso combinado de simvastatina y ezetimiba (17-22).

En uno de ellos, estudio SEAS (20), realizado en pacientes con estenosis aórtica leve-moderada asintomática (indicación no aprobada para ezetimiba ni estatinas), se evaluó la eficacia para prevenir los eventos cardiovasculares

frente a placebo. Se observó que el tratamiento con simvastatina más ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la progresión de la estenosis aórtica o sobre los eventos clínicos cardiovasculares, en general, con la excepción de cirugía de bypass de arteria coronaria, que se realizó por lo general en el momento del reemplazo de la válvula aórtica (20).

En otro ensayo clínico aleatorio (estudio SHARP), realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica, sin antecedentes conocidos de infarto de miocardio o revascularización coronaria, se evaluó la repercusión clínica de la reducción de las cifras de c-LDL. La variable principal fue la aparición de eventos arterioescleróticos mayores (combinación de infarto de miocardio, muerte por causa coronaria, ictus isquémico o cualquier procedimiento de revascularización). La combinación simvastatina más ezetimiba fue más eficaz que placebo para reducir la incidencia del primer acontecimiento cardiovascular grave (23). Los resultados de ese ensayo no son suficientes como para cambiar la recomendación de prescribir simvastatina como fármaco de elección en la práctica clínica habitual.

Está en curso el ensayo IMPROVE-IT, que compara la eficacia de simvastatina/ezetimiba frente a simvastatina en monoterapia en resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria aguda. No se han publicado aún los resultados finales. Están previstos para septiembre de 2014.

Una revisión sistemática sobre la eficacia comparativa de la terapia combinada frente a la monoterapia con estatinas a dosis elevadas para el tratamiento de la dislipemia en pacientes adultos con alto riesgo de enfermedad coronaria concluye que las evidencias disponibles que apoyarían el uso de las terapias combinadas frente al uso de estatinas en monoterapia a dosis elevadas son insuficientes (24).



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

### Pregunta N° 12: ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo después de la estatina en prevención secundaria?

C1: Fibratos vs. Placebo  
 C2: Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo  
 C3: Ezetimiba vs. Placebo

**Población:** Población con antecedentes de enfermedad cardiovascular  
**Intervención:** Fibratos, omega-3 o niacina  
**Comparación:** Placebo  
**Perspectiva:** Clínica

	Crterios	Juicio	Detalles del juicio				Evidencia disponible	Información adicional																										
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>Moderada</td></tr> <tr><td>C2</td><td>Alta</td></tr> <tr><td>C3</td><td>-</td></tr> </table> <p>A: Alta                      Mo: Moderada                      B: Baja                      MB: Muy Baja</p>	C1	Moderada	C2	Alta	C3	-	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Eventos cardiovasculares mayores</td> <td>Mo</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2. Eventos coronarios</td> <td>Mo</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3. Revascularización coronaria</td> <td>Mo</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. Eventos cardiovasculares</td> <td>-</td> <td>A</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Desenlaces:	C1	C2	C3	1. Eventos cardiovasculares mayores	Mo	-	-	2. Eventos coronarios	Mo	-	-	3. Revascularización coronaria	Mo	-	-	4. Eventos cardiovasculares	-	A	-	C1- Reducen eventos cardiovasculares sobre todo debido a reducción de eventos coronarios C2-No reducen eventos cardiovasculares ni otras variabkes de interés C-3: No hay estudios de morbimortalidad.	C1: Las conclusiones de los autores son fiables. La calidad de los ensayos de fibratos fue variable y en general pobre en cuanto a asignación aleatoria, ocultamiento de la asignación y análisis por intención de tratar. Hay cierta evidencia de sesgo de publicación en la variable eventos coronarios, pero no en evento cardiovascular mayor
		C1	Moderada																															
C2	Alta																																	
C3	-																																	
Desenlaces:	C1	C2	C3																															
1. Eventos cardiovasculares mayores	Mo	-	-																															
2. Eventos coronarios	Mo	-	-																															
3. Revascularización coronaria	Mo	-	-																															
4. Eventos cardiovasculares	-	A	-																															
<table border="1"> <tr><td>C1</td><td>B&gt;R</td></tr> <tr><td>C2</td><td>R&gt;B</td></tr> <tr><td>C3</td><td>-</td></tr> </table> <p>B&gt;R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes                      R&gt;B: los riesgos/inconvenientes superan los beneficios</p> <p>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>	C1	B>R	C2	R>B	C3	-	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th> <th>C1</th> <th>C2</th> <th>C3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Eventos cardiovasculares mayores</td> <td>SE</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2. Eventos coronarios</td> <td>PB</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>3. Revascularización coronaria</td> <td>PB</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>4. Eventos cardiovasculares</td> <td>-</td> <td>SE</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Desenlaces:	C1	C2	C3	1. Eventos cardiovasculares mayores	SE	-	-	2. Eventos coronarios	PB	-	-	3. Revascularización coronaria	PB	-	-	4. Eventos cardiovasculares	-	SE	-	C1: En general bien tolerados. Asociadas a estatinas pueden potenciar miosistis y por tanto rdbdomiolisis. En ocasione se han asociado a colelitiasis y aumento de creatinina. C2: Dada la ausencia de beneficio la molestia de tomarla y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión	Con fibratos los beneficios superan posibles riesgos. Con resto de fármacos con beneficios desconocidos el balance es mas incierto.		
C1	B>R																																	
C2	R>B																																	
C3	-																																	
Desenlaces:	C1	C2	C3																															
1. Eventos cardiovasculares mayores	SE	-	-																															
2. Eventos coronarios	PB	-	-																															
3. Revascularización coronaria	PB	-	-																															
4. Eventos cardiovasculares	-	SE	-																															
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?																																	

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 12.

<p><b>VARIABILIDAD OPINION DE PACIENTES</b></p>	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces.</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Parcialmente de acuerdo</p> <p>Parcialmente de acuerdo</p>		<p>Ante la imposibilidad de tomar estatinas pensamos que por los beneficios mostrados elegirían tomar fibratos.</p> <p>No aceptarían omega-3 por ausencia de beneficios</p>
<p><b>RECURSOS</b></p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son bajos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>De acuerdo</p> <p>De acuerdo</p>	<p>Con fibratos el coste no es alto. Con omega -3 ante la ausencia de beneficio cualquier coste es alto</p>	

Balance de las consecuencias:	
C1: Fibratos vs. Placebo	Las consecuencias deseadas superan las consecuencias no deseadas.
C2: Acidos grasos Omega-3 vs. Placebo	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
C3: Ezetimiba vs. Placebo	-
Recomendación:	
C1: Fibratos vs. Placebo	<b>Se recomienda la opción</b>
C2: Acidos grasos Omega-3 vs. Placebo	<b>No se recomienda la opción</b>
C3: Ezetimiba vs. Placebo	<b>No se recomienda la opción</b>

**Redacción de la recomendación:**

Se recomienda en pacientes en prevención secundaria y con intolerancia a las estatinas bajar la dosis o cambiar a otra estatina.

Se recomienda que si persiste la intolerancia a estatinas a pesar de las medidas anteriores, se utilicen fibratos.

**Razonamiento/Justificación de la recomendación:**

Los fibratos han mostrado reducir eventos cardiovasculares mayores y eventos coronarios en población mixta de prevención primaria y secundaria. No han mostrado reducir la mortalidad total ni mortalidad cardiovascular.

Los ácidos grasos omega-3 en prevención secundaria cardiovascular no han mostrado reducir eventos cardiovasculares ni mortalidad. Reducen los niveles de TG y aumentan el LDL-C en algunos pacientes con hipertrigliceridemia. El aumento en HDL-C es significativamente menor que con los fibratos.

Ezetimiba reduce el LDL-colesterol y TG y aumenta el HDL-colesterol pero se desconoce su efecto sobre la morbimortalidad tanto sólo o asociado a estatinas.

**Consideraciones para la implementación:**

-

**Factibilidad:**

Totalmente factible.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 12.

Evaluación y prioridades de investigación:

Se deberían realizar ensayos con distintos tratamientos en pacientes en prevención cardiovascular secundaria con intolerancia a estatinas comparando distintas alternativas y evaluando resultados de morbimortalidad.

## Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>1. statins                      2. coronary disease                      2. cholesterol                      3. secondary prevention                      4. meta-analysis                      5. RCT                      5. 1 y 2                      6. 1,2 y                      7. 1,2,3 y 4                      8. 1,2,3 y 5                      9. 1,2 y 3</p> <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-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase 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> <p><b>Niacina</b>                      Effect[All Fields] AND ("niacin"[MeSH Terms] OR "niacin"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND outcomes[All Fields] AND ("patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields]) AND ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary artery disease"[All Fields] OR "coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "artery"[All Fields] AND "disease"[All Fields]))</p> <p><b>Ezetimiba</b>                      ("ezetimibe"[Supplementary Concept] OR "ezetimibe"[All Fields]) AND</p>	2008-2013

	<p>("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[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> <p><b>Fibratos</b></p> <p>("fibric acids"[MeSH Terms] OR ("fibric"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "fibric acids"[All Fields] OR "fibrates"[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>	
<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

## Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
1. Jun M, 2010	Sí
2. Kwak SM, 2012	Sí

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 12.

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

*No aplicable.*

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

*No aplicable.*

## Anexo V. Bibliografía.

- (1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca García de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.2008.
- (2) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.
- (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) Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *Jama* 2005;294(19):2437-45.
- (5) Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115(6):700-7.
- (6) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
- (7) Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9729):1875-84.
- (8) Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM* 2011;104(2):109-24.
- (9) 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.
- (10) Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248-61.
- (11) Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9.
- (12) Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360(14):1395-407.
- (13) Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, Sato Y, Shindo S, Kotooka N, et al. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013;77(4):917-25.
- (14) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
- (15) Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;217(2):492-8.
- (16) Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG, Group KMS. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-94.
- (17) Viigimaa M, Vaverkova H, Farnier M, Aversa M, Missault L, Hanson ME, et al. Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolemic patients stratified by prior statin treatment potency. *Lipids Health Dis* 2010;9:127.
- (18) Foody JM, Brown WV, Zieve F, Adewale AJ, Flaim D, Lowe RS, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults  $\geq 65$  years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD study). *Am J Cardiol* 2010;106(9):1255-63.
- (19) Ruggenti P, Cattaneo D, Rota S, Iliev I, Parvanova A, Diadei O, et al. Effects of combined ezetimibe and simvastatin therapy as compared with simvastatin alone in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2010;33(9):1954-6.
- (20) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359(13):1343-56.



GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 12.

- (21) Bardini G, Giorda CB, Pontiroli AE, Le Grazie C, Rotella CM. Ezetimibe + simvastatin versus doubling the dose of simvastatin in high cardiovascular risk diabetics: a multicenter, randomized trial (the LEAD study). *Cardiovascular Diabetology* 2010;9:20.
- (22) Farnier M, Aversa M, Missault L, Vaverkova H, Viigimaa M, Massaad R, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy - The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009;63(4):547-59.
- (23) Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160(5):785-94.
- (24) Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Annals of internal medicine* 2009;151(9):622-30.