

PREGUNTA CLÍNICA N° 7

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE MÁS EFECTIVO EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Población general sin antecedentes de enfermedad cardiovascular
Intervención	Fármacos hipolipemiantes
Comparación	Placebo
Resultados	Mortalidad y morbilidad cardiovascular
Tipo de estudio	Meta-análisis, ECA

2. Introducción.

La guía sobre *los lípidos como factor de riesgo cardiovascular* de Osakidetza del 2008 (1) hacía las siguientes recomendaciones:

Se recomienda, previamente al inicio del tratamiento hipolipemiante, comenzar con dieta y actividad física durante 6 meses (Grado de recomendación D)

Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RC $\geq 20\%$ según la ecuación de REGICOR. La indicación de tratamiento farmacológico debe ir en todo caso precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable (Grado de recomendación A)

La indicación de tratamiento con dosis bajas-moderadas de estatinas en las personas con riesgo coronario entre el 10% y el 19% determinado mediante la ecuación del proyecto REGICOR, debe realizarse tras la intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, tabaquismo) (Grado de recomendación B).

En personas con riesgo coronario entre el 10% y el 19%, determinado mediante la ecuación del proyecto REGICOR, y ante la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular no modificables (antecedentes familiares de muerte coronaria prematura, antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar, evidencia preclínica de arteriosclerosis), debe considerarse el inicio del tratamiento con dosis bajas-moderadas de estatinas (Grado B).

En pacientes con cifras aisladas de colesterol total superiores a 320 mg/dl y/o 240 mg/dl de c-LDL debe iniciarse el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas (Consenso).

En pacientes con indicación de tratamiento con una estatina en prevención primaria e intolerancia a la misma, se recomienda insistir en las medidas no farmacológicas y reducir la dosis o cambiar a otra estatina. Si persiste la intolerancia, se recomienda iniciar el tratamiento con fibratos*. Otras opciones podrían ser resinas*, y/o ezetimiba** (Grado D**, B*, consenso).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	<p>Se recomienda la terapia con estatinas como parte de la estrategia para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en adultos que tienen un riesgo de desarrollar ECV igual o superior al 20% a los 10 años.</p> <p>Este nivel de riesgo debería estimarse utilizando una calculadora de riesgo apropiada, o mediante valoración clínicas en persona en las que no está disponible, o no es apropiado (ancianos, personas con diabetes, o personas de grupos étnicos de alto riesgo).</p> <p>La decisión de iniciar terapia con estatinas se debe hacer tras informar al paciente sobre los beneficios y riesgos del tratamiento con estatinas, teniendo en cuenta factores adicionales, como la comorbilidad y la esperanza de vida.</p> <p>El tratamiento de la prevención primaria de la ECV debe iniciarse con 40 mg de simvastatina. Si hay potenciales interacciones, o la simvastatina está contraindicada, se debe elegir una dosis menor o una preparación alternativa, como pravastatina.</p> <p>No se debe ofrecer de forma rutinaria estatinas de mayor potencia en personas en prevención primaria de la ECV.</p> <p>No se debe ofrecer fibratos de forma rutinaria para la prevención primaria de la ECV. Si no se toleran las estatinas se pueden considerar los fibratos.</p> <p>No se debe ofrecer ácido nicotínico para la prevención primaria de la ECV.</p> <p>No se debe ofrecer de forma rutinaria las resinas de intercambio aniónico para la prevención primaria de la ECV. Si las estatinas no se toleran, se puede considerar una resina de intercambio aniónico.</p> <p>No se debe ofrecer la combinación de resinas, fibratos, o ácido nicotínico con estatinas en la prevención primaria de la ECV.</p> <p>No se debe ofrecer la combinación de un suplemento de aceite de pescado con estatinas para la prevención primaria de la ECV.</p>		

Resumen GPC Base:

La guía NICE (2) recomienda en prevención primaria la utilización de estatinas en personas con un riesgo cardiovascular superior o igual al 20% a los 10 años. Recomienda iniciar el tratamiento con simvastatina 40 mg.

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:

Precisa actualización.

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)

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

* 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.

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

4.1. GRADE evidence profile.

Bibliografía: Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the Primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue1. Art. No.: CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.

Comparación: Estatinas vs. Placebo/atención habitual

Estatinas valoradas en los ECA: Pravastatina 10 mg a 40 mg/día (9 ECA); Simvastatina 20 mg a 40 mg/día (2 ECA); Atorvastatina 10 mg a 80 mg/día (2 ECA); Fluvastatina 40 mg a 80 mg/día (2 ECA); Lovastatina 20 mg a 40 mg/día (2 ECA); Rosuvastatina 20 mg a 40 mg/día (2 ECA)

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total												
13	ECA	Seria ^{1,2}	No seria	No seria	No seria	No seria	1077/24408 (4,4%)	1223/23652 (5,1%)	OR 0.86 [0.79 a 0.94]	NNT 96 (64-244) a 5 años	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace2: Eventos coronarios mayores												
14	ECA	Seria ^{2,3}	No seria	No seria	No seria	No seria	820/24217 (3,4%)	1114/23832 (4,6%)	RR 0.73 [0.67 a 0.80]	NNT 56 (46-75) a 5 años	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace3: Eventos coronarios fatales												
10	ECA	Seria ²	No seria	No seria	No seria	No seria	251/23019 (1,1%)	306/23075 (1,3%)	RR 0.82 [0.70, 0.96]	251 vs 306 eventos	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace4: Eventos coronarios no fatales												
11	ECA	Seria ²	No seria	No seria	No seria	No seria	398/20668 (1,9%)	583/20309 (2,8%)	RR 0.67 [0.59, 0.76]	395 vs 583 eventos	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace5: Eventos cardiovasculares totales												
9	ECA	Seria ²	No seria	No seria	No seria	No seria	1103/11892 (9,3%)	1455/11913 (12,2%)	RR 0.75 [0.70, 0.81]	NNT 49 (40-66) a 5 años	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace6: Eventos cardiovasculares fatales												
5	ECA	Seria ²	No seria	No seria	No seria	No seria	295/16962 (17,4%)	355/17050 (20,8%)	RR 0.83 [0.72, 0.96]	295 vs. 355 eventos	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace7: Eventos cardiovasculares no fatales												
2	ECA	Seria ³	No seria	No seria	No seria	No seria	132/4299 (3%)	175/4398 (4%)	RR 0.77 [0.62, 0.96]	132 vs. 175 eventos	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace8: Ictus totales												
10	ECA	Seria ⁴	No seria	No seria	No seria	No seria	345/20302 (1,7%)	442/19993 (2,2%)	RR 0.78 [0.68, 0.89]	NNT 155 (106-309) a 5 años	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace9: Ictus fatales												

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta Nº 7.

3	ECA	Seria ⁵	Seria ⁶	No seria	No seria	No seria	57/13632 (0,4%)	50/13606 (0,4%)	RR 0,63 [0,18, 2,23]	57 VS. 50 eventos	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace10: ictus no fatales												
5	ECA	Seria ⁴	No seria	No seria	No seria	No seria	193/14243 (1,3%)	276/13852 (2%)	RR 0,69 [0,58, 0,83]	193 VS. 276 eventos	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace11: Eventos coronarios, cardiovasculares e ictus totales (fatales y no fatales)												
4	ECA	Seria ⁷	No seria	No seria	No seria	No seria	438/17591 (2,4%)	678/17663 (3,8%)	RR 0,65 [0,58, 0,73]	438 vs. 678 eventos	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace12: Revascularizaciones												
7	ECA	Seria ⁴	No seria	No seria	No seria	No seria	286/21166 (1,4%)	461/21237 (2,2%)	RR 0,62 [0,54, 0,72]	NNT 96 (78-129) a los 5 años	⊕⊕⊕O MODERADA	CRITICA
Desenlace13: Nº pacientes con eventos adversos												
12	ECA	Seria ⁸	No seria	No seria	No seria	No seria	5748/20718 (27,74%)	5090/19998 (25,45%)	RR 1,00 [0,97, 1,03]	5748 vs. 5090	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace14: Pacientes que interrumpen el tratamiento												
9	ECA	No seria	Seria ⁹	No seria	No seria	No seria	940/11054 (8,50%)	973/10588 (9,2%)	OR 0,86 [0,65, 1,12]	940 vs. 973	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace15: Nº de pacientes que desarrollan diabetes tipo 2												
2	ECA	Seria ¹⁰	No seria	No seria	No seria	No seria	342/12205 (2,8%)	290/12202 (2,4%)	1,18[1,01, 1,39]	NNH 99 (46-1778) a los 5 años	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace16: Nº pacientes que desarrollan cáncer												
11	ECA	Seria ⁸	No seria	No seria	No seria	No seria	1180/19789 (5,96%)	1075/18950 (5,67%)	RR 1,01 [0,93, 1,10]	1180 vs. 1075	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace17: Nº de pacientes que desarrollan mialgia/dolor muscular												
9	ECA	Seria ¹²	Seria ¹¹	No seria	No seria	No seria	1847/19396 (9,52%)	1704/18542 (9,2%)	RR 1,03 [0,94, 1,09]	1847 vs. 1704	⊕⊕⊕O BAJA	IMPORTANTE
Desenlace18: Nº de pacientes que desarrollan rabdomiolisis												
6	ECA	Seria ⁸	No seria	No seria	No seria	No seria	3/19410 (0,015%)	3/19058 (0,015%)	RR 1,00 [0,23, 4,38]	3 vs. 3	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace19: Nº de pacientes que desarrollan ictus hemorrágico												
2	ECA	Seria ¹³	No seria	No seria	No seria	No seria	22/12767 (0,17%)	23/12867 (0,17%)	RR 0,97 [0,54, 1,75]	22 vs. 23	⊕⊕⊕O MODERADA	IMPORTANTE

¹Sólo un estudio, el JUPITER mostró evidencia de reducción de la mortalidad total. Este estudio fue interrumpido de forma prematura.

² Se incluyeron, además de pacientes en prevención primaria, pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (angina, IAM y/o ictus) al inicio del estudio (ASPEN 2006, CELL A 1996, CELL B 1996, KAPS 1995, PREVEND IT 2004, WOSCOP). Se estableció un umbral arbitrario de menos del 10% de pacientes con enfermedad cardiovascular para evitar cualquier grado influencia de los efectos de tratamiento en aquellos con enfermedad cardiovascular existente. ECA con pacientes en prevención secundaria según análisis de cada variable: mortalidad total: 4 (ASPEN 2006, KAPS 1995, PREVEND IT 2004, WOSCOP); eventos coronarios totales, fatales y no fatales 3 (KAPS 1995, PREVEND IT 2004, WOSCOP); eventos cardiovasculares totales y fatales 2 (PREVEND IT 2004, WOSCOP)

³Pocos eventos y el resultado depende de casi un único estudio

⁴Dos de los estudios incluidos se interrumpieron prematuramente mostraron una reducción significativa en esta variable (AFCAPS/TextCAPS 1998, CARDS 2008).

⁵Dos de los estudios incluidos se interrumpieron prematuramente mostraron una reducción significativa en esta variable y el tercero (WOSCOP) mostró un aumento no significativo del riesgo del 43%.

⁶ $\beta^2 = 68\%$.

⁷Tres de los estudios incluidos se interrumpieron prematuramente mostraron una reducción significativa en esta variable (AFCAPS/TextCAPS 1998, CARDS 2008, JUPITER 2008).

⁸Tres de los estudios incluidos se interrumpieron prematuramente, los cuales reclutaron el 65% de la población en la que se valoraron los efectos adversos.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta Nº 7.

⁹ $I^2 = 80\%$

¹⁰ Análisis de datos de sólo dos ECA. El aumento de riesgo de diabetes se debió a los resultados del estudio JUPITER, que utilizó dosis superiores a las utilizadas en el estudio AFCAPS/TexCAPS, en el que no se observó aumento en la incidencia de diabetes.

¹¹ $I^2 = 41\%$

¹² Casi el 80% del peso de los estudios que valoraron las mialgias/dolores musculares correspondía a los datos del estudio JUPITER, interrumpido de forma prematura.

¹³ Análisis de datos de sólo dos ECA. El 60,5% del peso correspondía a los datos del estudio JUPITER, interrumpido de forma prematura.

Nota: Tres estudios se interrumpieron prematuramente (AFCAPS/TextCAPS 1998, CARDS 2008, JUPITER 2008) de 1,4 a 3 años antes de la fecha establecida como fin del estudio. Estos tres estudios reclutaron el 47% del total de la población a estudio en la revisión sistemática. Se hace un análisis de sensibilidad según la interrupción prematura de los ensayos y las variables de mortalidad total y eventos coronarios totales en los que los resultados muestran ser similares.

4.2. Resumen de la evidencia.

Desde la publicación de la anterior guía de Osakidetza, se han publicado varios metaanálisis que valoran la eficacia de las estatinas en población general en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular que, a pesar de referir un modesto beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares, manifiestan resultados contradictorios en la reducción de la mortalidad total. Esta discordancia puede deberse, entre otros sesgos, a la inclusión de pacientes en prevención secundaria, a diferencias en la proporción de pacientes sin enfermedad cardiovascular, diabéticos o mujeres incluidos en la selección de ensayos interrumpidos prematuramente, en el tiempo de seguimiento, en las definiciones de objetivos y de enfermedad (algunos estudios no tienen como objetivo la disminución de eventos clínicos).

Desde el 2008, la colaboración Cochrane ha publicado 2 revisiones sistemáticas, una en 2011 (3) y en 2013 (4) una actualización de la anterior que incluye 4 nuevos estudios. Para la evaluación de los resultados de la eficacia de las estatinas en prevención primaria mediante el sistema GRADE hemos utilizado la RS del 2013.

Los resultados de ambas RS fueron concordantes pero sus conclusiones distintas. En la RS 2013 se observa una reducción de la mortalidad total (OR 0,86 (0,79-0,94; NNT 96), de eventos coronarios (RR 0,73 (0,67-0,80; NNT 56), de eventos cardiovasculares (RR 0,75 (0,70-0,81; NNT 49 (40-66) a los 5 años), de ictus (RR 0,78 (0,68-0,89) NNT 155 (106-309) a los 5 años, y de revascularizaciones (RR 0,62 (0,54-0,72; NNT 96 (78-129) en los pacientes tratados con estatinas vs placebo. No se encontró un exceso de riesgo de cáncer, rabdomiolisis, miopatía ni de ictus hemorrágico entre los pacientes en tratamiento con estatinas, aunque si se observó un aumento del riesgo de incidencia de diabetes (RR 1,18; 1,01-1,39; NNH 99(46-1778) a los 5 años.

Mientras que en la RS del 2011 los autores concluyen que, a pesar de los resultados, sólo hubo pruebas limitadas que indicaban que la prevención primaria con estatinas podía ser eficaz en función de los costes y mejorar la calidad de vida del paciente y que se debía tener cuidado al prescribir estatinas para la prevención primaria a personas con bajo RCV, en la actualización del 2013 se concluye que la totalidad de la evidencia apoya el beneficio de las estatinas en prevención primaria. Añaden también que hay datos que apoyan el uso de estatinas en prevención primaria en pacientes con bajo riesgo. Esta conclusión, sin embargo, se basa en los resultados de la revisión del *CholesterolTreatmentTrialist' Collaborators* (CTT) (5) publicada en el 2012.

Este metaanálisis del CTT (5), que incluyó ensayos clínicos tanto en prevención primaria como secundaria con datos de pacientes individuales, se realizó con el objetivo de conocer el efecto de las estatinas en pacientes de bajo riesgo. Según los datos de este estudio, las estatinas reducen el riesgo de eventos vasculares mayores (infarto de miocardio no fatal, muerte coronaria, ictus, o revascularización coronaria) con un RR 0,79 (0,77-0,81), independientemente de la edad, sexo o nivel de c-LDL basal.

Esta reducción también se produce en los grupos de riesgo de enfermedad CV <5% y < 10% a los 5 años, a expensas fundamentalmente de la reducción en IAM no fatales y revascularizaciones (35% de los eventos vasculares mayores). En los datos agregados de todos los participantes sin historia de enfermedad cardiovascular, las estatinas reducen el riesgo de mortalidad vascular (RR 0,85; 0,77-0,95) y el de mortalidad total (RR 0,91; 0,85-0,97) (dato este puesto en entredicho por otros autores) (6). Sin embargo, la reducción de la mortalidad vascular no se produce en los grupos de menor riesgo (<5% y <10% a los 5 años).

Además, hay que tener en cuenta que la relevancia de los resultados del CCT se limita a los pacientes con la respuesta de LDL elegida (reducción de 1mmol/L), una variable impredecible que no puede ser utilizada para sugerir qué poblaciones se beneficiarán o no. No puede descartarse que personas sin esas reducciones también se beneficien.

Los datos de mortalidad total son los que generan un mayor grado de discordancia. Hay que destacar que sólo el metaanálisis de Ray et al (7) fue diseñado para analizar esta variable de resultado final. En una población de 65.229 participantes no encontró evidencia del beneficio de las estatinas en mortalidad por cualquier causa (RR 0,91 (0,83-1,01) en una situación de prevención primaria en sujetos de alto riesgo. Los autores de este metaanálisis excluyeron de los estudios de prevención primaria los pacientes con enfermedad CV clínicamente manifiesta (3659 pacientes) a partir de datos previamente no publicados obtenidos de los autores de los estudios, proporcionando de esta manera una estimación más segura del efecto de las estatinas en esta población. El meta-análisis del *Therapeutics Letter* (8) también mostró una reducción no significativa de la mortalidad total (RR 0,93; 0,86-1,00).

Estos resultados contrastan con los obtenidos en los metaanálisis de Mills (9), Brugts (10), Tonelli (11), Taylor (Cochrane 2011 y 2013) (3;4) y el CCT de 2012 (5). El meta-análisis de Mills (9) encontró una reducción de la mortalidad total (RR 0,93; 0,87-0,99), mortalidad cardiovascular (RR 0,89; 0,81-0,98) y eventos CV mayores (RR 0,85) en los pacientes en tratamiento con estatinas en comparación con placebo. Sin embargo, cuando examinan los estudios que informan de la ocultación de la asignación en la meta-regresión (10 de 20 estudios), el efecto

terapéutico tanto en la mortalidad CV como en la mortalidad total desaparece (RR 1,14; 1,23 y 1,09). La inclusión de pacientes con y sin enfermedad cardiovascular previa así como la inclusión de ensayos con interrupción prematura antes del tiempo previsto puede haber llevado a una sobreestimación de los beneficios de las estatinas en la mortalidad total en prevención primaria. En general, los metaanálisis no evalúan los daños asociados a las estatinas (miopatía, disfunción hepática, incidencia de diabetes).

Estas consideraciones plantean un alto grado de incertidumbre sobre la eficacia real de las estatinas en la reducción de la mortalidad total en pacientes sin enfermedad cardiovascular y reflejan la importancia de una adecuada selección de los pacientes a la hora de establecer resultados concluyentes que lleven a recomendaciones de tratar o no con estatinas.

Hay que tener en cuenta que en prevención primaria el riesgo basal y la reducción absoluta del riesgo que podemos obtener mediante el tratamiento con estatinas son consideraciones importantes. Aunque las estatinas han demostrado su efecto beneficioso en prevención primaria, en las personas con una prevalencia de enfermedad vascular baja el beneficio se reduce y es necesario tratar a muchas personas para beneficiar a unas pocas. En las personas con un riesgo <10% a los 10 años el NNT para eventos vasculares mayores es de 167 (6). Sin olvidar que se desconocen los efectos a largo plazo, y que el riesgo de efectos adversos, aunque sean poco frecuentes pueden ser importantes en población de bajo riesgo. Los datos generales sobre efectos secundarios de las estatinas se pueden encontrar en la pregunta específica sobre ellos (pregunta nº 11).

En cuanto a los niveles de riesgo a partir de los cuales se debe iniciar el tratamiento, consultar la pregunta Nº 1. Aunque el grupo elaborador de la guía considera adoptar los niveles de riesgo propuestos por Marrugat y col, seguimos considerando el 10% a los 10 años como el punto de corte a partir del cual considerar iniciar la intervención farmacológica con estatinas, previa actuación sobre otros factores de riesgo, para reducir los eventos cardiovasculares, ya que disminuir este dintel implicaría tratar a una gran parte de la población en la cual el beneficio de la intervención farmacológica no está claramente establecido.

En los pacientes con riesgos próximos a los umbrales de tratamiento o que nos planteen dudas acerca de la idoneidad del tratamiento con estatinas, es importante valorar la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular no incluidos en la ecuación (obesidad, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana) así como los valores y preferencias del paciente. Es importante que las decisiones clínicas sean compartidas con los pacientes y ser sensibles a sus preferencias.

En prevención primaria, la promoción de estilos de vida saludable a través de la dieta y la actividad física y el abandono del tabaco deben permanecer como actividades primordiales en estos pacientes.

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

Pregunta Nº7: ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular?

Población: Pacientes en prevención primaria

Intervención: Tratamiento con estatinas

Comparación: No tratamiento con estatinas

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>Desenlaces*:</th><th>Calidad</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td><td>Moderada</td></tr> <tr> <td>2. Eventos Coronarios Totales</td><td>Moderada</td></tr> <tr> <td>3. Eventos cardiovasculares totales</td><td>Moderada</td></tr> <tr> <td>4. Ictus totales</td><td>Moderada</td></tr> <tr> <td>5. Efectos adversos</td><td>Moderada</td></tr> </tbody> </table> <p>*Solo se han incluido los desenlaces totales</p>	Desenlaces*:	Calidad	1. Mortalidad total	Moderada	2. Eventos Coronarios Totales	Moderada	3. Eventos cardiovasculares totales	Moderada	4. Ictus totales	Moderada	5. Efectos adversos	Moderada	<p>El riesgo de mortalidad total, de eventos coronarios, de eventos cardiovasculares, de ictus y de revascularizaciones se reduce en los pacientes tratados con estatinas vs placebo. No se encontró un exceso de riesgo de cáncer, rabdomiolisis, miopatía ni de ictus hemorrágico entre los pacientes en tratamiento con estatinas, aunque si se observó un aumento del riesgo de incidencia de diabetes.</p>	<p>Tres estudios se interrumpieron prematuramente (AFCAPS/TextCAPS, CARDS, JUPITER) de 1,4 a 3 años antes de la fecha establecida como fin del estudio. Estos tres estudios reclutaron el 47% del total de la población a estudio en la revisión sistemática. La interrupción prematura de los estudios puede magnificar su eficacia.</p>
Desenlaces*:	Calidad																
1. Mortalidad total	Moderada																
2. Eventos Coronarios Totales	Moderada																
3. Eventos cardiovasculares totales	Moderada																
4. Ictus totales	Moderada																
5. Efectos adversos	Moderada																
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces*:</th><th>Balance</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total</td><td>Poco beneficio</td></tr> <tr> <td>2. Eventos Coronarios Totales</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr> <tr> <td>3. Eventos cardiovasculares totales</td><td>Poco beneficio</td></tr> <tr> <td>4. Ictus totales</td><td>Poco beneficio</td></tr> <tr> <td>5. Efectos adversos</td><td>Pocos riesgos/inconvenientes</td></tr> </tbody> </table> <p>*Solo se han incluido los desenlaces totales</p>	Desenlaces*:	Balance	1. Mortalidad total	Poco beneficio	2. Eventos Coronarios Totales	Beneficio importante/modesto	3. Eventos cardiovasculares totales	Poco beneficio	4. Ictus totales	Poco beneficio	5. Efectos adversos	Pocos riesgos/inconvenientes	<p>En prevención primaria de la enfermedad cardiovascular debe tenerse en cuenta el riesgo cardiovascular basal del paciente para inicio del tratamiento.</p>	<p>Es sabido que el uso de estatinas aumenta el riesgo de DM y miopatías (ver pregunta Nº 11).</p>
Desenlaces*:	Balance																
1. Mortalidad total	Poco beneficio																
2. Eventos Coronarios Totales	Beneficio importante/modesto																
3. Eventos cardiovasculares totales	Poco beneficio																
4. Ictus totales	Poco beneficio																
5. Efectos adversos	Pocos riesgos/inconvenientes																

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 7.

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	<p>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</p>	<p>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares</p>	<p>Incierto Incierto</p>	<p>Además de los posibles efectos adversos (aumento del riesgo DM, de miopatía,...) existen otros factores relacionados con las expectativas e intereses de los pacientes, que deben ser tenidos en cuenta.</p>
RECURSOS	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes están en el límite en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes</p>	<p>Incierto Incierto</p>	<p>El coste/beneficio de tratar a todos los pacientes con un riesgo cardiovascular bajo (<10%) en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es elevado. El coste/beneficio de iniciar y mantener el tratamiento en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es bajo/inferior al de aquellos con riesgo cardiovascular bajo.</p>

Balance de las consecuencias:

Tratamiento con estatinas vs. placebo/Tratamiento habitual

Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas

Recomendación:

Tratamiento con estatinas vs. placebo/Tratamiento habitual

Se recomienda la opción

Redacción de la recomendación:

Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV >15% según la ecuación de REGICOR. La indicación de tratamiento farmacológico debe ir precedida y/o acompañada de recomendaciones en el estilo de vida cardiosaludable.

Se recomienda considerar medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV entre el 10 y el 15% según la ecuación de REGICOR. El inicio de tratamiento debe realizarse tras intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, tabaquismo).

Se recomienda establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en las personas entre 40 y 75 años con niveles de RCV entre el 10 y el 15% según la ecuación de REGICOR y ante la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular no modificables (antecedentes familiares de muerte coronaria prematura, antecedentes familiares de hipercolesterolemia familiar, evidencia preclínica de arteriosclerosis).

Se sugiere establecer medidas de prevención primaria con estatinas a dosis bajas-moderadas en pacientes con cifras aisladas de colesterol superiores a 320 mg/dl y/o a 240 mg/dl de c-LDL.

Se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas en personas con niveles de RCV < 10% según la ecuación de REGICOR.

Se recomienda promover/ insistir en las medidas no farmacológicas y reducir la dosis o cambiar de estatinas en los pacientes que teniendo indicación de tratamiento con una estatina en prevención primaria no las toleren.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

La utilización de las estatinas en pacientes de alto riesgo han demostrado reducir los eventos coronarios y probablemente la mortalidad, aunque su beneficio en personas de bajo-moderado riesgo no está claramente establecido. Los individuos con riesgos moderados y bajos, en los cuales se van a dar la mayor parte de los episodios coronarios, obtienen escasos beneficios de las estatinas como intervención preventiva y requieren de otras intervenciones más potentes, como la abstención del hábito tabáquico, cambios dietéticos e incrementos de la

actividad física.

Consideraciones para la implementación:

Los metaanálisis publicados no evalúan otras posibles intervenciones ni comparan los efectos con medidas no farmacológicas, que deberían ser priorizadas en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con una estatina.

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Realización de análisis de coste/efectividad con datos de nuestra población sobre la utilización de estatinas en prevención primaria en función del riesgo cardiovascular.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed* o Ovid**)	"Cholesterol"[Mesh] AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Cholesterol"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Cholesterol"[Mesh] AND "Coronary Disease"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Pravastatin"[Mesh] OR "Simvastatin" [Mesh] OR "Atorvastatin" [Mesh] OR "Rosuvastatin" [Mesh] OR "lovastatin" [Mesh] OR "fluvastatin" [Mesh] OR "Pitavastatin" [Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Pravastatin"[Mesh]] OR "Simvastatin" [Mesh] OR "Atorvastatin" [Mesh] OR "Rosuvastatin" [Mesh] OR "lovastatin" [Mesh] OR "fluvastatin" [Mesh] OR "Pitavastatin" [Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))	2008-2013
Embase (Ovid)	"Cholesterol"[Mesh] AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Cholesterol"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Cholesterol"[Mesh] AND "Coronary Disease"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Pravastatin"[Mesh] OR "Simvastatin" [Mesh] OR "Atorvastatin" [Mesh] OR "Rosuvastatin" [Mesh] OR "lovastatin" [Mesh] OR "fluvastatin" [Mesh] OR "Pitavastatin" [Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Pravastatin"[Mesh]] OR "Simvastatin" [Mesh] OR "Atorvastatin" [Mesh] OR "Rosuvastatin" [Mesh] OR "lovastatin" [Mesh] OR "fluvastatin" [Mesh] OR "Pitavastatin" [Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))	2008-2013
Cochrane****(Wiley)	Statins, statins and primary prevention.	2008-2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Mihaylova 2012	Sí
Mills 2008	Sí

Tonelli 2011	Sí
Ray 2010	Sí
TherapeuticsLetter 2010	No
Cochrane 2011	Sí
Brugts 2009	Sí
Cochrane 2013	Sí

Anexo III. ForestPlot.

No applicable.

Anexo IV. Costes.

No applicable.

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) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;1:CD004816.
- (4) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;1:CD004816.
- (5) Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-90.
- (6) Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? Bmj 2013;347:f6123.
- (7) Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med 2010;170:1024-31.
- (8) Do statins have a role in primary prevention? An update. Therapeutics Letter Issue 77 / Mar - Apr 2010. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/letter77>.
- (9) Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devoreaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. J Am Coll Cardiol 2008;52:1769-81.
- (10) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj 2009;338:b2376.
- (11) Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, usereau D, emmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E-1189.