

## PREGUNTA CLÍNICA N° 9

### ¿CUÁNDO HAY QUE TRATAR CON ESTATINAS A PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

#### RESUMEN

##### 1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes con enfermedad arterial periférica
Intervención	Tratamiento con estatinas
Comparación	Placebo, dosis altas frente a dosis bajas
Resultados	Mortalidad global, mortalidad CV, reinfartos, nuevos eventos coronarios, ACVs Mortalidad por todas las causas, eventos cardiovasculares fatales y no fatales, ACVs fatales y no fatales, revascularización coronaria y no coronaria, distancia total recorrida y distancia recorrida sin dolor.
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs, estudios de cohortes

##### 2. Introducción.

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una patología frecuente que afecta por término medio entre un 3 y un 12% de la población y a más del 20 % de la población mayor de 65 años.

En la anterior edición se trataba de responder a las siguientes preguntas : ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en individuos que tienen una arteriopatía periférica? y ¿Qué dosis?.

En un análisis de subgrupos del HPS, en el que se incluían 6.748 individuos con enfermedad vascular periférica y en los que se comparaba la efectividad de simvastatina 40 mg frente a placebo, los pacientes incluidos en el estudio eran de alto RCV y muy evolucionados. Al 33% se les había realizado alguna intervención arterial periférica o angioplastia y al 2% amputación de alguna de las extremidades. Además, el 60% tenían cardiopatía isquémica, el 8% enfermedad cerebrovascular, y el 23% eran diabéticos. En este análisis, simvastatina 40mg redujo los eventos cardiovasculares mayores (IAM no mortal y muerte de origen coronario) [RR 0,78 (IC95%: 0,71-0,85)] y los procesos de revascularización periférica (endarterectomía carotidea, angioplastia no coronaria).

Estos resultados eran independientes de las cifras basales de CT y c-LDL.

Sin embargo, el beneficio de simvastatina en reducir los eventos cardiovasculares mayores no fue significativo en los pacientes con EAP sin diabetes, ni cardiopatía isquémica, ni ACVs [RR 0,86 (IC95%: 0,72-1,03)].

Previamente a este estudio se había publicado un ECA que comparaba 400 mg de bezafibrato con placebo en personas con artropatía periférica, sin observarse diferencias en la incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular.

La recomendación que se hizo fue que en los individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada se recomiendan estatinas a dosis moderadas.

##### 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>Aunque no se han realizado ensayos con estatinas específicamente en personas con enfermedad arterial periférica (EAP), el HeartProtectionStudy (HPS) demostró los beneficios del tratamiento con estatinas en pacientes con EAP. La administración de simvastatina 40 mg al día redujo la tasa de los primeros eventos vasculares mayores en alrededor de una cuarta parte, y la de los eventos arteriales periféricos en alrededor de un sexto, observándose grandes beneficios absolutos en los participantes con enfermedad arterial periférica, debido a su alto riesgo vascular.</p> <p>Los fibratos han demostrado reducir algunos eventos cardiovasculares en personas con enfermedades del corazón, aunque en comparación con estatinas son menos eficaces y el perfil de efectos adversos ha significado que las estatinas sean los fármacos de primera elección para la mayoría de la gente.</p>	<i>Heart Protection Estudio Colaborativo, 2007.</i>	

**Resumen GPC Base:**

Aunque a fecha de publicación de la anterior GPC no había estudios específicos en personas con EAP, el análisis del subgrupo de este tipo de paciente realizado en HPS orienta a que el tratamiento con simvastatina 40 mg al día fue efectivo en reducir eventos cardiovasculares mayores teniendo en cuenta que esa efectividad solo fue significativa en los pacientes que presentaban comorbilidad asociada a su EAP.

**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:**

Se 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: Aung PP, Maxwell H, Jepson RG, Price J, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD000123.

Comparación: Estatinas frente a placebo o ningún tratamiento

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		
<b>Desenlace1: Eventos cardiovasculares totales (seguimiento de entre 12 y 60 meses)</b>												
2	ECA	no serio	no seria	no seria	no seria	Poco probable	906/3624 (25%)	1107/3478 (31,8%)	OR 0.74 (de 0,67 a 0,82)	62 menos por 1000 (de 41 menos a 80 menos)	⊕⊕⊕	ALTA
<b>Desenlace2: Eventos coronarios totales (seguimiento de entre 12 y 60 meses)</b>												
2	ECA	no serio	no seria	no seria	no seria	Poco probable	376/3624 (10,4%)	468/3478 (13,5%)	OR 0.77 (de 0,66 a 0,89)	28 menos por 1000 (de 13 menos a 41 menos)	⊕⊕⊕	ALTA
<b>Desenlace3: ACVs totales (seguimiento de entre 12 y 60 meses)</b>												
2	ECA	no serio	no seria	no seria	no seria	Poco probable	181/3624 (5%)	243/3478 (7%)	OR 0.72 (de 0,59 a 0,88)	19 menos por 1000 (de 8 menos a 27 menos)	⊕⊕⊕	ALTA
<b>Desenlace4: Revascularización (seguimiento de entre 12 y 60 meses)</b>												
2	ECA	no serio	no seria	no seria	no seria	Poco probable	467/3624 (12,9%)	605/3478 (17,4%)	OR 0.73 (de 0,64 a 0,83)	41 menos por 1000 (de 25 menos a 55 menos)	⊕⊕⊕	IMPORTANTE

#### 4.1. Resumen de la evidencia.

Desde que fue publicada la anterior edición de esta Guía (1) no hemos encontrado ensayos clínicos que aporten nueva evidencia con respecto a la efectividad de las estatinas en la enfermedad arterial periférica (EAP). Sin embargo, en 2007 se realizó una revisión sistemática cuyo objetivo era determinar si el descenso de los niveles de lípidos era eficaz en reducir la mortalidad por todas las causas, los eventos cardiovasculares y la progresión local de la enfermedad en los pacientes con EAP (2). La cuestión es que en esta RS no solo se evaluó la efectividad de la estatinas, sino también la de otro tipo de fármacos como fibratos, ácido nicotínico, resinas de intercambio iónico, ezetimiba, ácidos omega-3 o cualquier otro medicamento utilizado específicamente para la reducción de los niveles de lípidos. Por ello, solo tres ECAs fueron los que se utilizaron en particular para evaluar las estatinas; dos con simvastatina (3-5), y uno con atorvastatina (6). El ensayo de Mondillo (5) con simvastatina fue tan solo con 86 pacientes y además de tener una calidad insuficiente por no detallar el método de aleatorización o el de asignación, evaluaba únicamente variables como la distancia máxima recorrida a pie o la distancia recorrida a pie sin dolor pero no así, variables de morbilidad.

Los otros dos ECA (4-6) demostraron que simvastatina y atorvastatina son eficaces de manera estadísticamente significativa en la reducción de eventos cardiovasculares totales, de eventos coronarios totales, de ACV totales y de procesos de revascularización. Con respecto a estos resultados, hay que tener en cuenta que el mayor peso en los mismos lo tiene el estudio HPS realizado en 6.748 pacientes entre 40 y 80 años con antecedentes de EAP de los cuales un 33% tenían antecedentes de haberse sometido a cirugía arterial o angioplastia, un 2% había sufrido ya una amputación, un 60% tenía antecedentes de enfermedad coronaria, un 8% de enfermedad cerebrovascular y un 23% diabetes. Además, es preciso puntualizar que el beneficio de simvastatina en reducir los eventos cardiovasculares mayores no fue significativo en los pacientes con EAP sin diabetes, ni cardiopatía isquémica, ni ACV (RR 0,86; IC95%: 0,72-1,03). Si bien estos resultados eran independientes de las cifras de CT y c-LDL, los autores de esta revisión se decantan por aconsejar el tratamiento con estatinas en aquellos pacientes con EAP y cifras colesterol total de al menos 135 mg/dl (3,5 mmol/L) puesto que estas eran las cifras que presentaban los pacientes incluidos en este estudio.

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

**Pregunta N°9: ¿Cuándo hay que tratar con estatinas a pacientes con enfermedad arterial periférica?**

**Población:** Pacientes con enfermedad arterial periférica

**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?	Alta	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Eventos Cardiovasculares Totales</td><td>Alta</td></tr> <tr> <td>2. Eventos Coronarios Totales</td><td>Alta</td></tr> <tr> <td>3. ACVs Totales</td><td>Alta</td></tr> <tr> <td>4. Revascularización</td><td>Alta</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	Calidad	1. Eventos Cardiovasculares Totales	Alta	2. Eventos Coronarios Totales	Alta	3. ACVs Totales	Alta	4. Revascularización	Alta	Las estatinas (simvastatina y atorvastatina) han demostrado ser eficaces en la disminución de eventos en pacientes con EAP. Teniendo en cuenta que el mayor peso en estos resultados provienen del estudio HPS (simvastatina) es preciso resaltar que se trata de pacientes con EAP y con comorbilidad asociada (Con alguna intervención arterial periférica o angioplastia, amputación de alguna de las extremidades, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y con diabetes).	
Desenlaces:	Calidad														
1. Eventos Cardiovasculares Totales	Alta														
2. Eventos Coronarios Totales	Alta														
3. ACVs Totales	Alta														
4. Revascularización	Alta														
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. Eventos Cardiovasculares Totales</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr> <tr> <td>2. Eventos Coronarios Totales</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr> <tr> <td>3. ACVs Totales</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr> <tr> <td>4. Revascularización</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces:	Balance	1. Eventos Cardiovasculares Totales	Beneficio importante/modesto	2. Eventos Coronarios Totales	Beneficio importante/modesto	3. ACVs Totales	Beneficio importante/modesto	4. Revascularización	Beneficio importante/modesto		
Desenlaces:	Balance														
1. Eventos Cardiovasculares Totales	Beneficio importante/modesto														
2. Eventos Coronarios Totales	Beneficio importante/modesto														
3. ACVs Totales	Beneficio importante/modesto														
4. Revascularización	Beneficio importante/modesto														

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 9.

<b>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</b>	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes  Opiniones probablemente similares	De acuerdo	
	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos  Los beneficios son importantes	De acuerdo  De acuerdo	
<b>RECURSOS</b>					

Balance de las consecuencias:

Tratamiento con estatinas vs. No tratamiento con estatinas

Las consecuencias deseadas claramente superen las consecuencias no deseadas

Recomendación:

Tratamiento con estatinas vs. No tratamiento con estatinas

**Se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda que en los individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada (enfermedad coronaria, o diabetes, o historia de amputación o de intervención arterial periférica o angioplastia) se utilicen estatinas a dosis moderadas.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

En los pacientes con EAP, simvastatina y atorvastatina han demostrado ser eficaces de manera estadísticamente significativa en la reducción de eventos cardiovasculares totales, de eventos coronarios totales, de ACVs totales y de procesos de revascularización aunque es preciso resaltar que estos resultados se obtuvieron en pacientes con comorbilidad asociada (con alguna intervención arterial periférica o angioplastia, amputación de alguna de las extremidades, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y con diabetes).

Con respecto a la seguridad de las estatinas y aunque se analiza en su correspondiente apartado, es preciso resaltar que en la RS de Aung no se recogieron efectos secundarios de importancia en la intervención con estatinas.

Consideraciones para la implementación:

Factibilidad:

La recomendación es factible en nuestro ámbito.

Evaluación y prioridades de investigación:

Son necesarios más estudios para demostrar la eficacia de las estatina en la reducción de la morbilidad en pacientes con EAP.

**Anexo I. Estrategia de Búsqueda.**

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
<b>Medline (PubMed* o Ovid**)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peripheral Arterial Disease/</li> <li>2. Peripheral Vascular Diseases/</li> <li>3. 1 or 2</li> <li>4. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/</li> <li>5. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/</li> <li>6. 3 and 4 and 5</li> <li>7. limit 6 to yr="2003 - 2013"</li> <li>8. limit 7 to (yr="2007 - 2014" and humans and (meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews))</li> <li>9. peripheral arterial disease.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>10. peripheral arteriopathy.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>11. intermittent claudication.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>12. atorvastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>13. rosuvastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>14. simvastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>15. pravastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>16. lovastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>17. fluvastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</li> <li>18. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17</li> <li>19. 9 or 10 or 11</li> <li>20. 18 and 19</li> </ol>	2007-2014
<b>Embase (Ovid)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Peripheral Arterial Disease/</li> <li>2. Peripheral Vascular Diseases/</li> </ol>	2007-2014

	<p>3. 1 or 2</p> <p>4. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/</p> <p>5. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/</p> <p>6. 3 and 4 and 5</p> <p>7. limit 6 to yr="2003 - 2013"</p> <p>8. limit 7 to (yr="2007 - 2014" and humans and (meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews))</p> <p>9. peripheral arterial disease.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>10. peripheral arteriopathy.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>11. intermittent claudication.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>12. atorvastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>13. rosuvastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>14. simvastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>15. pravastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>16. lovastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>17. fluvastatin.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]</p> <p>18. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17</p> <p>19. 9 or 10 or 11</p> <p>20. 18 and 19</p>	
--	---	--

## Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Aung PP, 2007	Sí
Heart Protection Study Collaborative Group,	No

2007	
Mondillo S, 2003	No
Mohler ER, 2003	Sí

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

*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) Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(4):CD000123.
- (3) Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
- (4) Group HPSC. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg 2007;45:645-54.
- (5) Mondillo S, Ballo P, Barbati R, Guerrini F, Ammaturo T, Agricola E, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. Am J Med 2003;114(5):359-64.
- (6) Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. Circulation 2003;108(12):1481-6.