Documento metodológico

Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de los Lípidos como factor de riesgo cardiovascular

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

guiasalud.es
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud

EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

Descripción de la metodología de elaboración empleada en la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. Guías de Práctica Clínica en el SNS. Osteba.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN 3

2.- METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA 4

3.- FICHAS DE ELABORACIÓN PARA CADA PREGUNTA CLÍNICA 9

4.- BIBLIOGRAFÍA 10

ANEXOS 12

Anexo I. Listado de preguntas clínicas que se abordan en la GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular.

Anexo II. Estrategia general de búsqueda de GPC.

Anexo III. Resultados de la valoración de la calidad de las GPC identificadas mediante AGREE II.

Anexo IV. Fichas de elaboración de las preguntas clínicas actualizadas y nuevas de la guía.

Anexo V. Respuesta a los comentarios de los revisores de cada pregunta actualizada de la GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular.

Anexo VI. Respuesta a los comentarios recogidos de los revisores externos a la GPC completa sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular.

1.- INTRODUCCIÓN

En este documento se hace una descripción metodológica de las etapas y los procedimientos utilizados para elaborar la Guía de Práctica clínica (GPC) sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular (RCV). Para ello se han utilizado los principios metodológicos del Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia del Sistema Nacional de Salud, que se encuentran recogidos en el Manual Metodológico de elaboración de GPC de GuiaSalud (1).

Con el desarrollo de esta manera se pretende contribuir a:

- Mejorar la atención sanitaria a estos pacientes, ofreciéndoles las alternativas de intervención más beneficiosas, basadas en una reflexión centrada en las mejores pruebas y evidencias disponibles en la literatura científica sobre los lípidos como factor de RCV.
- Disminuir la variabilidad en la práctica clínica observada en el tratamiento y manejo de los lípidos como factor de RCV, acercando las mejores evidencias a la toma de decisiones clínicas.

Esta guía no aborda:

- El manejo de los individuos con hipercolesterolemia familiar (HF) u otras dislipemias genéticas.
- El abordaje de otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaco, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes.
- El abordaje de las dislipemias en niños.

2.- METODOLOGÍA

Para la elaboración de la GPC se ha seguido el Manual Metodológico «Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud» (1) que puede ser consultado en la página Web de la Biblioteca de GPC del SNS, GuiaSalud.

En la elaboración de esta guía se ha utilizado como guía base la GPC de Osakidetza sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular publicada en 2008 (2), por su calidad metodológica y por estar incluida en el Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el SNS.

A continuación se describen los pasos seguidos en su elaboración.

2.1. Constitución del grupo elaborador de la Guía

El grupo elaborador de la guía lo han constituido tres médicos de familia, dos farmacéuticas de atención primaria y una metodóloga de Osteba.

Todas las personas que forman parte del GEG declararon por escrito los conflictos de interés antes de iniciar la elaboración la guía.

2.2. Estrategia metodológica utilizada para responder a las preguntas clínicas

Los pasos que se han seguido para poder responder a las preguntas clínicas planteadas se detallan a continuación.

2.2.1. Formulación de las preguntas en formato PICO

Para definir las preguntas clínicas a abordar en esta guía se partió de las 30 preguntas que la guía utilizada como guía base incluía en su abordaje (2). De este listado inicial de preguntas se excluyeron tres, puesto que se trataba de preguntas relacionadas con el manejo de las dislipemias en la población infantil. De las 27 preguntas restantes, algunas fueron reformuladas y otras desglosadas en varias preguntas. Finalmente el número de preguntas abordadas por la guía fue de 37 (ver ANEXO I).

Las preguntas clínicas que no han sido adoptadas de la guía base fueron definidas en formato PICO (Paciente/ Intervención/Comparación/Resultados). Posteriormente se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda y el tipo de estudio más apropiado para responder a cada una de ellas.

2.2.2. Definición y valoración de los desenlaces críticos

Siguiendo la metodología del *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation working group* (GRADE), el GEG ha definido los desenlaces que consideraba de interés

desde el punto de vista del paciente para cada pregunta y ha valorado su importancia en una escala del 1 al 9 (de menos a más importante) (3-4).

2.2.3. Revisión y evaluación de la literatura

Para dar respuesta a las preguntas incluidas en la guía, se ha utilizado una estrategia mixta de actualización y adopción de las preguntas abordadas en la guía base de Osakidetza (2). Aquellas preguntas que han sido adoptadas de la GPC de Osakidetza, así como sus recomendaciones, han sido señaladas con un asterisco (*).

Búsqueda de guías, revisiones sistemáticas y estudios individuales

Se ha realizado una búsqueda de guías publicadas o actualizadas a partir de 2008. Esta búsqueda se realizó en las bases de datos de la *National Guideline Clearinghouse (NGC*) *Guideline International Network (GIN*), *Tripdatabase* y GuiaSalud. En aquel momento se identificaron 5 guías, cuya calidad fue evaluada por pares con la herramienta AGREE II *(Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)* (5) (Ver ANEXO II).
La guía que mayor puntuación obtuvo fue la guía del Nacional Institute for Clinical Excellence (NICE), que sin embargo también fue publicada en 2008 (6).
El equipo investigador consideró que no era necesario realizar la actualización formal de 13 de las preguntas que incluía la guía de Osakidetza por el tipo de preguntas de las que se trataba (condiciones para realizar las pruebas analíticas, criterios de derivación de atención primaria a especializada etc).

Para las preguntas restantes se ha realizado una búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios individuales publicados desde 2008 hasta septiembre de 2013 en las bases de datos de Medline, Embase y Cochrane Library. Las alertas de las búsquedas fueron monitorizadas hasta junio de 2014. Tanto las palabras clave como las estrategias de búsqueda utilizadas se encuentran en el material metodológico disponible en la sección del Programa de Guías de Práctica Clínica del SNS del Portal GuiaSalud: http://www.guiasalud.es/web/guest/gpc-sns.

La búsqueda y selección de los estudios se realizó por pares. Asimismo, cada vez que se lanzaba una búsqueda se creaba una alerta bibliográfica para facilitar la identificación posterior de estudios que pudieran aportar nueva evidencia a considerar en la formulación de recomendaciones.

Evaluación de la calidad de las GPC identificadas

La evaluación de la calidad de las GPC encontradas se ha realizado por pares y mediante el instrumento AGREE II (http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/). Tras la evaluación, se seleccionaron las guías de mayor calidad y se analizó si éstas respondían a alguna de las preguntas clínicas planteadas por el GEG. Los resultados de esta valoración se han incluido en el ANEXO III.

Evaluación y síntesis de la evidencia

Preguntas de tipo intervención actualizadas o nuevas

En el caso de preguntas de tipo intervención, la evaluación de la calidad y la síntesis de la evidencia disponible para cada pregunta fue realizada siguiendo la metodología propuesta por el grupo GRADE (7-25). La evidencia encontrada para cada pregunta ha sido sintetizada por desenlaces de interés, definidos y valorados previamente por el grupo elaborador de la guía.

El grupo GRADE considera que los ECA proporcionan evidencia de *"calidad alta"* y los estudios observacionales de *"calidad baja"*. No obstante, también se sugieren una serie de criterios que pueden disminuir la calidad de la evidencia proporcionada por los ECA, así como aumentar la calidad de la evidencia proporcionada por los estudios observacionales.

Los criterios que pueden disminuir la calidad de la evidencia de los ECA son los siguientes:

- **Limitaciones en el diseño o ejecución del ECA**: la ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, un enmascaramiento inadecuado etc, pueden hacer disminuir la confianza que tenemos en los resultados presentados en los ECA.
- **Resultados inconsistentes**: si los estudios presentan estimaciones del efecto de un tratamiento muy dispares (heterogeneidad o variabilidad entre los estudios), esas diferencias pueden deberse a que los estudios incluyen poblaciones diferentes o que existan diferencias en la intervención, los desenlaces de interés o la calidad de los estudios. Por ello, cuando existe heterogeneidad que no puede explicarse de manera razonable, la confianza que se tiene en la estimación global del efecto disminuye.
- **Ausencia de evidencia científica directa**: en caso de ausencia de comparaciones directas entre dos tratamientos o la extrapolación de los resultados de un estudio, por ejemplo, se considera evidencia científica indirecta. Asimismo, es frecuente que existan grandes diferencias entre la población en la que se van a aplicar las recomendaciones y la incluida en los estudios evaluados. Por último, deben ser también valorados los aspectos de la potencial aplicabilidad en nuestro entorno o la validez externa de la evidencia científica disponible. Todos estos aspectos pueden hacer bajar la confianza en la estimación del efecto por ausencia de evidencia directa.
- **Imprecisión**: cuando los estudios disponibles incluyen relativamente pocos eventos y pocos pacientes, presentando las estimaciones intervalos de confianza amplios, la confianza que tenemos en la estimación del efecto puede disminuir.
- **Sesgo de notificación**: en este caso la calidad o la confianza que se tiene en la estimación global del efecto puede disminuir si existe una duda razonable sobre la inclusión por parte de los autores de todos los estudios que existen (por ejemplo, el sesgo de publicación en el contexto de una RS) o si han incluido o no los resultados de todos los desenlaces relevantes (*outcome reporting bias*).

Los criterios que pueden aumentar la confianza en los resultados de los estudios observacionales son los siguientes:

- **Efecto importante**: cuando se observa una asociación fuerte (RR > 2 o < 0,5) o muy fuerte (RR > 5 o < 0,2) y consistente (obtenida de estudios que no tienen factores de confusión), la confianza que se tiene en la estimación del efecto puede aumentar de baja a moderada, o incluso a alta.
- La presencia de un **gradiente dosis-respuesta** puede llevar a aumentar la confianza en la estimación global del efecto.
- Situaciones en las que **todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido la asociación observada**: por ejemplo, cuando los pacientes que reciben la intervención de interés presentan un peor pronóstico y, aun así, presentan mejores resultados que el grupo control, es probable que el efecto observado real sea mayor, por lo que se podría aumentar la calidad de la evidencia.

En base a la valoración de todos esos criterios, la calidad o la confianza en la evidencia encontrada para cada desenlace de interés se clasifica como muy baja, baja, moderada o alta.

En el texto de la guía, la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace de interés se va presentando en el margen derecho del texto.

La calidad global de la evidencia en la que se fundamenta cada pregunta clínica depende de la calidad individual obtenida por los desenlaces considerados críticos para esa pregunta. Así, la calidad global vendrá definida por del desenlace crítico para el cual se obtenga el nivel de evidencia más bajo.

Preguntas que no son de tipo intervención actualizadas o nuevas

Para el resto de preguntas la evidencia se resumió de forma descriptiva, siguiendo la propuesta que hace NICE en su manual metodológico actualizado (ver http://www.nice.org.uk/article/pmg6/chapter/6-reviewing-the-evidence), aunque el nivel de calidad general también se ha expresado como muy baja, baja, moderada o alta, de forma análoga a como lo hace el sistema GRADE. Los resultados de los estudios y sus características principales se resumen en tablas de estudios individuales.

Preguntas adoptadas de la GPC base

Para las preguntas adoptadas de la GPC base, se ha utilizado la descripción de la evidencia realizada en la propia guía base y se ha identificado su procedencia señalando a la derecha que dicha evidencia proviene de la “GPC base*”.

2.2.4. Formulación de las recomendaciones

La elaboración y formulación de las recomendaciones se realizó en sesiones de trabajo con la participación de todo el grupo elaborador de la guía.

En el caso de preguntas actualizadas o elaboradas de novo, las recomendaciones se formularon siguiendo el proceso de la EtR (*from Evidence to Recommendations*) de GRADE (25). Para ello, en el proceso de formulación de la recomendación a favor o en contra de una intervención se tiene en cuenta no sólo el nivel de evidencia, sino también el balance riesgo-beneficio, los valores y preferencias de los pacientes y los costes en relación a los beneficios obtenidos. Así:

- **Balance entre beneficios y riesgos**: Para realizar una adecuada valoración del balance entre los beneficios y los riesgos es necesario tener en cuenta el riesgo basal de la población a la que va dirigida la recomendación y el efecto tanto en términos relativos como absolutos.
- **Calidad de la evidencia científica**: antes de llevar a cabo una recomendación es necesario conocer la confianza en la estimación del efecto observado. Si la calidad de la evidencia científica no es alta, la confianza en los resultados disminuye y también por ello disminuiría la fuerza con la que se lleve a cabo una recomendación.
- **Utilización de recursos**: a diferencia de otros desenlaces de interés, los costes son variables en el tiempo, lugar y otros condicionantes. Un coste elevado disminuirá probablemente la fuerza de una recomendación, por lo que el contexto es crítico en la valoración final.
- **Equidad, aceptabilidad y factibilidad**: la incertidumbre sobre los valores y las preferencias de la población diana a la cual va dirigida la GPC será otro de los factores a tener en cuenta. El personal sanitario, el colectivo de mujeres o la sociedad en general deben ver reflejados sus valores y sus preferencias, lo que influirá en la graduación de las recomendaciones.

Las recomendaciones que se formulan pueden ser fuertes o débiles, dependiendo principalmente de la confianza que tiene el GEG en la evidencia identificada. En ambos casos, las recomendaciones pueden ser a favor o en contra de lo considerado en la pregunta clínica.

En el caso de las preguntas que no han sido actualizadas de manera formal, las recomendaciones han sido directamente adoptadas de la GPC de Osakidetza de 2008, manteniendo su formulación y grado de recomendación según el sistema SIGN. Para facilitar su identificación, tanto los enunciados de las preguntas, así como sus recomendaciones, han sido marcadas con un asterisco (*).

Además de las recomendaciones basadas en evidencia también se han realizado recomendaciones de buena práctica clínica (√). Este símbolo se ha utilizado en aquellos casos donde no hay publicaciones o cuando se trata de recomendaciones de buena práctica que el grupo quiere resaltar.

2.2.5. Diseño de los indicadores para valorar la implementación de la GPC

Para el diseño de los indicadores que podrían ser útiles para evaluar el posible impacto de la implementación de las recomendaciones de la guía, el grupo de trabajo discutió sobre los indicadores que el Servicio de Osakidetza ya incluye para conocer el grado de implementación de algunas de las recomendaciones que se hicieron en la GPC de 2008, como es el caso del número de personas a las que se les ha calculado el riesgo cardiovascular que están con tratamiento farmacológico en prevención primaria etc.
No se han realizado búsquedas de otros documentos al respecto.

2.3. Revisión externa del contenido de la GPC

La revisión externa del contenido de la GPC ha sido realizada por expertos de diferentes especialidades y Sociedades Científicas relacionadas con el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. La revisión se ha llevado a cabo en dos fases:

1. Revisión externa por pares de las preguntas que no han sido adoptadas desde la GPC de Osakidetza que contienen la información detallada del desarrollo de cada recomendación/pregunta incluida/abordada en la guía
2. Revisión externa de la GPC completa

Los comentarios recibidos por parte de los revisores externos han sido discutidos por el grupo de trabajo. Asimismo, se han elaborado dos documento con todos los comentarios junto con la respuesta del grupo y la aceptación o no de la modificación propuesta, uno con la respuesta a los comentarios de la revisión de las preguntas individuales y otro con la respuesta a los comentarios recibidos a la versión completa de la guía. Estos documentos se han añadido como ANEXOS V y VI.

La versión final del texto de la guía ha sido revisada y aprobada por el grupo elaborador de la guía.

Una vez tenida la versión final de la guía, se ha pedido autorización a los revisores externos para que aparezcan como tales en la guía.

2.4. Actualización prevista de la GPC

La actualización está prevista en plazos de tres a cinco años como máximo, o en plazos inferiores si se dispone de nueva evidencia científica que pueda modificar algunas de las recomendaciones que contiene. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: <http://www.guiasalud.es>

3.- FICHAS DE ELABORACIÓN PARA CADA PREGUNTA CLÍNICA

Como se ha comentado anteriormente, para cada una de las preguntas clínicas abordadas en esta guía que han sido actualizadas o elaboradas de novo, se ha elaborado una ficha en la que se describe todo el proceso que se ha llevado a cabo desde la definición de la pregunta PICO hasta la formulación de las recomendaciones.

La estructura general de cada una de estas fichas se describe a continuación:

1. Pregunta clínica en formato PICO
   Para facilitar la organización de la búsqueda, se define cada componente de la pregunta en formato PICO.

2. Introducción
   En este punto se indica la justificación por la que se plantea la pregunta clínica.

3. Estrategia de elaboración seguida
   Aquí se describe si las guías base seleccionadas responden a la pregunta clínica concreta, si existen revisiones sistemáticas al respecto y en su caso, si es necesario realizar búsqueda de estudios individuales.

4. Resumen de la evidencia
   En este apartado se presenta, por un lado, el perfil de evidencia GRADE elaborado para responder a la pregunta (cuando sea el caso) y por otro lado, se realiza una descripción de los estudios identificados y utilizados para responder a la pregunta, así como los resultados o la estimación del efecto identificada para cada desenlace de interés, indicando en cada caso y de forma adyacente su calidad.

5. Paso de la evidencia a la recomendación
   En este apartado se detallan los juicios realizados sobre cada uno de los factores que hay que tener en cuenta a la hora de formular las recomendaciones, así como la redacción de la recomendación y su justificación.

6. Anexos
   En cada ficha se incluyen como anexos la estrategia de búsqueda específica, los forest plot de los desenlaces de interés seleccionados, así como las tablas descriptivas de los estudios individuales e información de costes, cuando procede. En último lugar se incluyen las referencias que se han incluido o tenido en cuenta para responder a la pregunta.

El contenido completo de estas fichas se encuentra disponible en el ANEXO IV de este documento.

4. BIBLIOGRAFÍA

(1) Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I.

(2) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia de Madinabeitia J, et al. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. 2008.

(3) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):380-2.

(4) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ. GRADE guidelines-an introduction to the 10th-13th articles in the series. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):121-3.

(5) Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010 Dec 14;182(18):E839-E842.

(6) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.

(7) Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. 2013 Jul;66(7):719-25.

(8) Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol. 2013 Jul;66(7):726-35.

(9) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401-6.

(10) Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50.

(11) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):383-94.

(12) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):151-7.

(13) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ. GRADE guidelines-an introduction to the 10th-13th articles in the series. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):121-3.

(14) Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):173-83.

(15) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):158-72.

(16) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011 Dec;64(12):1283-93.

(17) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011 Dec;64(12):1294-302.

(18) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. J Clin Epidemiol. 2011 Dec;64(12):1277-82.

(19) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. J Clin Epidemiol. 2011 Dec;64(12):1303-10.

(20) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Dec;64(12):1311-6.

(21) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15.

(22) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):395-400.

(23) Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):380-2.

(24) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3.

(25) Treweek S, Oxman AD, Alderson P, Bossuyt PM, Brandt L, Brozek J, et al. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence (DECIDE): protocol and preliminary results. Implement Sci. 2013;8:6.

ANEXOS

ANEXO I: Listado de preguntas clínicas que se abordan en la GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

Cálculo del riesgo cardiovascular

1. ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en población general en nuestro entorno?
2. ¿Cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?

Cribado de dislipemia

3. ¿Es efectivo el cribado del riesgo coronario en población general para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?*
4. ¿Cuáles son las edades límite del cribado y con qué periodicidad se debe de realizar este para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?*

Evaluación inicial

5. ¿Qué pruebas deben incluirse en el estudio inicial de un paciente para valoración de su riesgo coronario?*
6. ¿En qué condiciones se deben realizar las pruebas analíticas?*
7. ¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?
8. ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria, en prevención secundaria y en el paciente con diabetes?

Sospecha de hipercolesterolemia familiar

9. ¿Qué parámetros definen la hipercolesterolemia familiar?*
10. ¿Cuándo debemos sospechar una hipercolesterolemia familiar (HF)?*
11. ¿Qué herramienta se debe utilizar cuando se sospecha una hipercolesterolemia familiar?*

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Estilos de vida

12. ¿Son efectivos los cambios en el estilo de vida que afectan al perfil lipídico en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria?
13. ¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida en pacientes con dislipemia?
14. ¿Cuánto tiempo debemos esperar con modificaciones de estilo de vida antes de iniciar tratamiento hipolipemiante?*

Alimentos funcionales

15. ¿Son eficaces los alimentos funcionales, los suplementos vitamínicos y los complementos dietéticos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?

Plantas medicinales

16. ¿Son eficaces las plantas medicinales en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?*

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tratamiento farmacológico en prevención primaria

17. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en la prevención de enfermedad cardiovascular?

Tratamiento farmacológico en prevención secundaria

18. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo?
19. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con accidente cerebrovascular agudo?
20. ¿Cuándo hay que tratar con estatinas a pacientes con enfermedad arterial periférica?
21. ¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?
22. ¿Cuál es el tratamiento hipolipomiante más efectivo después de la estatina en prevención secundaria?

Efectos secundarios de las estatinas

23. ¿Cuáles son los efectos secundarios importantes demostrados de las estatinas?

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN ANCIANOS

24. ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?
25. ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?
26. ¿Se debe suspender y cuándo el tratamiento con estatinas en pacientes ancianos (>74 años)?

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

27. ¿Son los triglicéridos un factor de riesgo cardiovascular?
28. ¿Qué parámetros definen la hipertrigliceridemia?
29. ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DESCENSO AISLADO DE C-HDL

30. ¿Hay que tratar con hipolipemiantes a personas con c-HDL bajo?*

HIPERLIPIDEMIA MIXTA

31. ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMBINADO

32. ¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?

CONSIDERACIONES EN PACIENTES DIABÉTICOS

33. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes en prevención primaria?
34. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en pacientes con diabetes?

VALORACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

35. ¿Cuál debe ser la actitud en relación a los lípidos en el seguimiento de un paciente en función de su riesgo coronario?*

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

36. ¿Qué pacientes deben derivarse desde atención primaria a especializada?*

ANEXO II: Estrategia general de búsqueda de GPC

Búsqueda de GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular

Se llevó a cabo una búsqueda en el metabuscador TripDatabase con la intención de identificar aquellas guías de práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Posteriormente se realizó una búsqueda más exhaustiva en las principales bases de datos que recogen GPCs: National Guidelines Clearinghouse (NGC), NICE, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Canadian Medical Association (CMA) Infobase, Guiasalud y New Zealand Guidelines Group (NZGG).

La estrategia de búsqueda empleada constaba de los siguientes términos: lipid y cardiovascular.

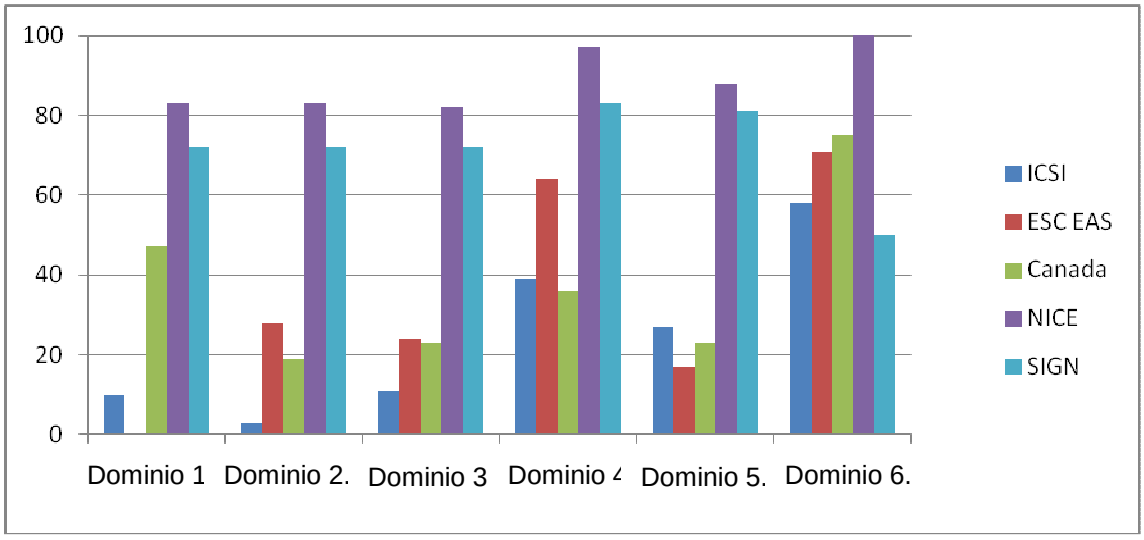
La búsqueda no se limitó temporalmente, si bien se tuvieron en cuenta los parámetros que establece el manual metodológico sobre la obsolescencia de las GPC.

La búsqueda se realizó en 2012.

Evaluación de la validez de las guías identificadas:

Dos investigadores revisaron los resultados de las búsquedas para seleccionar aquellas guías cuya calidad iba a ser evaluada por pares mediante la herramienta AGREE II.

ANEXO III: Resultados de la valoración de la calidad de las GPC identificadas



	Alcance y Objetivo	Participación de implicados	Rigor en la elaboración	Claridad y presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial	Calidad Global
ICSI 2011	10	3	11	39	27	58	29
ESC/EAS 2011	0	28	24	64	17	71	43
Canadá 2009	47	19	23	36	23	75	43
NICE 2008	83	83	82	97	88	100	86
SIGN 2007	72	72	72	83	81	50	71

ICSI 2011

Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Lipid management in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 2011.

ESC/EAS 2011

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818.

Canadá 2009

Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, Couture P, Dufour R, Fodoer G, Francis GA, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter L, Lewis GF, Lonn E, Mancini J, Ng D, Pearson GJ, Sniderman A, Stone JA, Ur E. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. The Canadian Journal of Cardiology 2009;25(10):567-579.

NICE 2008

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical Guidelines CG67. 2008. Disponible en: http://publications.nice.org.uk/lipid-modification-cg67

SIGN 2007

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline. Edinburgh 2007. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf

ANEXO IV: Fichas de elaboración de las preguntas clínicas actualizadas y nuevas en la guía.

PREGUNTAS CLÍNICAS Nº 1 - 2
¿QUÉ TABLA DE RCV ES LA MÁS ADECUADA PARA EMPLEAR EN POBLACIÓN GENERAL EN NUESTRO ENTORNO? ¿CUÁL DEBE SER EL PUNTO DE CORTE A PARTIR DEL CUÁL RECOMENDAR LA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Población general sin ECV
Intervención	Aplicar la ecuación de riesgo para la estimación del riesgo cardiovascular
Comparación	No estimar el riesgo mediante ecuaciones de riesgo
Resultados	Morbimortalidad cardiovascular
Tipo de estudio	ECAs, Estudios de cohortes prospectivos

2. Introducción.

El cálculo del riesgo cardiovascular es la estrategia mayoritariamente aceptada para tomar decisiones de prevención primaria en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

En la versión anterior de la guíase hacían las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda utilizar tablas adaptadas y validadas a la población del estado español (Grado B).
- En pacientes sin enfermedad cardiovascular, se recomienda utilizar las tablas del proyecto REGICOR en el cálculo del riesgo coronario (Grado C).
- No debe calcularse el riesgo coronario según las tablas del proyecto REGICOR en pacientes mayores de 74 años, ni ante la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar, dislipemias genéticas o en situaciones en las que la cifra de colesterol total sean >320 mg/dl o c-LDL > 240 mg/dl. Grado de recomendación (Consenso).
- En los resultados de los análisis clínicos, se debe de evitar la referencia a unas cifras de colesterol deseables o a rangos de normalidad en las cifras de lípidos, ya que la relevancia de éstas dependerá de las situaciones particulares de los pacientes, como son la presencia de enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar, hiperlipidemia familiar combinada, antecedentes familiares de enfermedad o de mortalidad cardiovascular prematura o, en ausencia de éstos, del riesgo coronario de los pacientes. Grado de recomendación (Consenso).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	Para la prevención primaria de la enfermedad CV, se debe utilizar una estrategia sistemática para identificar a la población de 40-74 años que tengan más probablemente riesgo alto. Se debe usar una ecuación de riesgo para valorar el riesgo CV. No se debe utilizar la ecuación de riesgo en personas con EC o angina, ictus o AIT, enfermedad vascular periférica. No se debe utilizar la ecuación de riesgo en personas consideradas de alto riesgo CV, debido a hipercolesterolemia familiar u otra alteración monogénica lipídica, o diabetes. Se le debe ofrecer información a la gente sobre su riesgo absoluto de ECV y sobre el beneficio absoluto y los riesgos de una intervención durante un periodo de 10 años. La información debe presentar los riesgos individualizados y los beneficios, debe presentar el riesgo absoluto de eventos numéricamente, y se debe utilizar diagramas y testo apropiado. Se debe registrar de forma rutinaria en la historia clínica la etnicidad, IMC y la historia familiar de EC. Se debe considerar el estatus socioeconómico cuando se usa una ecuación de cálculo del riesgo para informar la decisión de tratamiento. El riesgo CV estimado debe multiplicarse por 1,5 en población con familiares de primer grado con historia de EC prematura (<55 años hombres, <65 mujeres). El riesgo debe incrementarse por un factor entre 1,5-2,0 si más de un familiar de primer grado tiene historia de EC prematura. El riesgo de EC debe aumentarse por 1,4 en hombres del sur de Asia. La Obesidad severa (IMC>40 kg/m2) afecta al riesgo CV y se debe considerar cuando se usa la tabla de riesgo para informar la decisión de tratamiento. El riesgo CV puede ser infraestimado en población que están tomando antihipertensivos o hipolipemiantes, o que han dejado de fumar recientemente. La puntuación de riesgo CV puede no ser apropiada para valorar el riesgo en población que tienen un riesgo CV aumentado debido a condiciones médicas o tratamientos: población tratada por VIH o con medicación antipsicótica, pacientes con ERC, y pacientes con desórdenes autoinmunes como el LES o la artritis reumatoide. La población de 75 años o mayor debe considerarse como de riesgo aumentado de ECV, sobre todo los fumadores o con TA elevada.	Aberg A, 1983 Aarabi M, 2005	

Resumen GPC Base:

En población en prevención primaria de la enfermedad CV se debe hacer una estimación del riesgo mediante la utilización de ecuaciones de cálculo de riesgo. Los pacientes deben recibir información clara sobre los riesgos y beneficios de una intervención durante un periodo de 10 años. La información debe presentarse de forma clara, con el riesgo de eventos presentados numéricamente, con diagramas y texto adecuado.

En cuanto a la identificación de población a la que habría que hacerle la valoración del riesgo CV, NICE no recomienda una valoración oportunista. Recomienda hacer una identificación previa de las personas de mayor riesgo y aplicarles la ecuación de riesgo. Esta identificación se haría en base a la información recogida en la historia clínica sobre HTA, lípidos, tabaco.

La prevención de la ECV debe hacerse utilizando estrategias de priorización de pacientes con mayor probabilidad de altoriesgo.

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/Revisiónsistemática	
Elaboraciónparcial	X
Elaboración de novo	

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

Criterios selección estudios	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, Rotaeche 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).

Tabla de estudios

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Marrugat 2007. VERIFICA study.	Diseño: estudio de cohortes. Objetivo: examinar la exactitud y fiabilidad de la función original de Framingham y su adaptación REGICOR en la predicción de la incidencia acumulada de enfermedad coronaria a 5 años en una cohorte española de 35 a 74 años.	Población: 5732 participantes de 35-74 años. Características: Mujeres: 3285 (57%) Hombres: 2447 (43%). Edad media: 56 años Hipertensos: 44,8% Fumadores: 24,7% Diabéticos: 16,4%	Seguimiento a 5 años de una cohortes reclutada entre 1995 y 1998, sin antecedentes de enfermedad coronaria. Adaptación de la función de Framingham. Se evaluó separadamentea la exactitud y fiabilidad de la clasificación proporcionada por la función original y la función de Framinghan adaptada (REGICOR) Eventos durante el seguimiento: IM no fatal, muerte por IM, angina de pecho, IM silente			

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Marrugat J, 2011	Diseño: Estudios de cohortes Objetivos: estudiar la distribuciónpoblacional de riesgo CV a 10 años y analizar la validez, lacalibración y la discriminación de la función de REGICOR adaptadade la original de Framingham para acontecimientos coronarios Periodo de realización: cohorte poblacional reclutada entre 1995 y 2000 que se siguió entre 2006 y 2009.	Número de participantes / grupo: 3.856 personas de 35-74 años de la provincia de Girona. Características cohorte expuesta: Edad media: 54 años. Mujeres: 1934 Hombres: 1790 Fumadores: 14% mujeres, 31% hombres. HTA: 45,4 % mujeres, 51,7% hombres. Tto HTA: 37,5% mujeres, 22,8% hombres. Diabetes: 12,9% mujeres, 17,2% hombres. Tto diabetes: 30,5% mujeres, 29,2% hombres. Hipercolesterolemia 39,8% mujeres, 36,4% hombres. Ttohipolipemiante 6,8% mujeres, 6,3% hombres.	Comparación: Riesgo coronario estimado mediante la ecuación de REGICOR y lo observado. Periodo de seguimiento: media de 7,1 + 2 años. Pérdidas: nº / grupo: 124 pérdidas para acontecimientos no mortales.	La incidencia de acontecimientos coronarios no difirió de la observada (p=0,127 en mujeres y p=0,054 en varones). El estadígrafo C fue 0,82 en mujeres (0,76-0,88) y 0,78 en hombres (0,73-0,83)- Más del 50% de los eventos coronarios ocurrió en el grupo del 5 al 14,9% de riesgo a 10 años.	La función predice con precisión y exactitud los acontecimientos coronarios a 10 años. La estratificación del riesgo se puede simplificar a bajo <5%, moderado 5-9,9%, alto 10-14,9% y muy alto >15%	Calidad de la evidencia: 2+ Financiación: Este trabajo ha sido financiado en parte por el Instituto de SaludCarlos III y el Contrato Miguel y Servet y Río-Hortega Instituto de Salud Carlos III,Madrid,

Resumen de la evidencia.

¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en prevención primaria en nuestro entorno?

Una cuestión previa a la utilización de las tablas de riesgo es conocer si su aplicación es útil en la toma de decisiones sobre intervención en prevención primaria.

Se han venido utilizando dos aproximaciones en el cálculo del riesgo cardiovascular: una aproximación cualitativa, actualmente desaconsejada en la mayoría de las guías clínicas, ya que no ofrece gradación de los factores de riesgo ni otorga importancia relativa a cada uno de ellos, basándose en la presencia o ausencia de los mismos, y por otra parte, una aproximación cuantitativa, mediante una función matemática (tabla de riesgo) a partir de numerosos estudios observacionales en los que diferentes factores de riesgo se relacionaron con el número de eventos coronarios durante el seguimiento para obtener estimaciones del riesgo global, en general, a los 10 años.

Hay consenso a nivel internacional de que la mejor estrategia para acercarse al riesgo CV de la población sin enfermedad cardiovascular es la estimación del mismo mediante la aplicación de ecuaciones de cálculo de riesgo (1).

Hay, sin embargo, poca evidencia sobre la validez de las tablas de riesgo para la prevención de la enfermedad cardiovascular, aunque la estrategia de identificar a pacientes de alto riesgo mediante el empleo de ecuaciones de riesgo validadas seguido de intervenciones intensivas sobre los factores de riesgo mediante cambios en el estilo de vida, parecen mostrar potencial en la disminución de la mortalidad cardiovascular y en la incidencia de eventos cardiovasculares (2).

En los últimos años se han desarrollado varias funciones de riesgo. A nivel del estado español se han venido utilizando principalmente tres de ellas: Framinghan, REGICOR y SCORE. Las tablas de Framinghan sobreestiman el RCV en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular (3-4), por lo que no deberían emplearse en países como el nuestro que se encuentra entre los países que presentan las tasas de morbimortalidad por cardiopatía isquémica más bajas de Europa (5).

El proyecto SCORE, a partir del análisis de estudios de cohortes europeas, ha elaborado tablas para países de alto y bajo riesgo y tablas construidas con el colesterol total y con lipoproteinas de alta densidad. En el diseño de esta función de riesgo se utilizaron predominantemente cohortes de base poblacional, pero se incluyeron también datos de cohortes ocupacionales de Francia, Italia y España para aumentar la representación de regiones de bajo riesgo. En estos estudios, la cohorte española aportó un 6,1% en el desarrollo de las tablas para países de bajo riesgo y un 2,8% del total.

La tabla SCORE estima el riesgo de muerte cardiovascular (muerte coronaria, por enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca, aneurisma disecante de aorta y otras) en sujetos de 40 a 65 años. Se considera riesgo alto cuando la probabilidad de muerte CV a los 10 años es mayor o igual al 5%.

SCORE no incluye a los pacientes diabéticos considerando a estos como pacientes con un riesgo similar

a los de prevención secundaria. Sin embargo, hay estudios (6-7) que han demostrado que la diabetes y la cardiopatía isquémica no son equivalentes de riesgo cardiovascular, ya que los pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad cardiovascular tienen menor incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad cardiovascular que los pacientes con infarto de miocardio previo sin diabetes.

Se ha realizado un estudio de calibración para España de la función de riesgo SCORE {447 /id}. El riesgo estimado mediante este modelo calibrado fue un 13% mayor que el estimado con la función de bajo riesgo. La utilización de SCORE calibrado implicaría tratar con estatinas a más pacientes (de 3 a 12 veces más) que las funciones SCORE de bajo riesgo y SCORE-HDL (9).

SCORE no tiene un estudio de validación en población española, por lo que son necesarios estudios de cohortes para validar las tablas de SCORE en nuestro medio.

El IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular y la adaptación espanola del CEIPC 201311 recomiendan la tabla del SCORE para calcular el riesgo (para países de bajo riesgo), utilizando el CT o el cociente CT/c-HD (10). Decisión criticada por algunos autores (11).

El proyecto REGICOR adaptó la función de Framinghan mediante la calibración de la misma para su uso en la población española, utilizando para ello datos del registro poblacional REGICOR (3). Posteriormente se realizó un estudio de validación consistente en el seguimiento durante 5 años de una cohorte española de 35-74 años de edad (estudio VERIFICA) (12). Este estudio ha conseguido adaptar y validar la función de Framinghan-REGICOR a nuestra realidad epidemiológica y demostró predecir bien la tasa de eventos coronarios a los 5 años. Su puede aplicar en un rango etario más amplio, ya que el estudio incluyó personas de 35 a 74 años. En el estudio de validación se incluyeron pacientes diabéticos y en este subgrupo de pacientes (941 pacientes diabéticos) no se observó diferencias significativas entre la tasa de eventos estimados y los observados en esta cohorte, por lo que permite su aplicación también a la población diabética para el cálculo del riesgo.

No hay que olvidar que, aunque las funciones de riesgo cardiovascular constituyen la mejor herramienta para establecer prioridades en prevención primaria, las tablas de riesgo actualmente disponibles son un método bastante impreciso de predecir el riesgo individual y por lo tanto solo se deberían utilizar como aproximación al mismo.

Hay varios estudios que han analizado el impacto de la utilización de una u otra ecuación de riesgo en la práctica clínica en nuestro realidad epidemiológica (13-14), obteniéndose diferentes resultados en la comparación entre las diferentes ecuaciones de riesgo.

En la población canaria, la función de Framingham estimó mejor las tasas de mortalidad que la función SCORE. Las dos funciones de SCORE (alto y bajo riesgo) predijeron riesgos que duplican o triplican las tasas poblaciones reales (10).

Varios estudios han observado que la aplicación se SCORE en mayores de 60 años sobreestima el riesgo cardiovascular (13-14), pudiendo llegar a triplicar el número de sujetos de alto riesgo candidatos a

medidas preventivas en varones de 60-79 años (15).

En el estudio de Maiques, la utilización de la tabla SCORE comparada con Framinghan excluiría de tratamiento con hipolipemiantes a un porcentaje elevado de pacientes con riesgo alto según Framingham (que calcula el riesgo coronario). El grupo de alto riesgo SCORE y bajo Framingham incluiría mayoritariamente a mujeres de edad avanzada, no fumadoras y nivel de colesterol moderado, dejando de considerar de alto riesgo a pacientes varones, edad media y colesterol elevado (16).

La publicación del estudio de Marrugat y col. publicado en 2011 (17), diseñado para estudiar la distribución poblacional de riesgo CV de una cohorte seguida durante 10 años y analizar la validez, calibración y la discriminación de la función de REGICOR, corrobora los hallazgos del estudio VERIFICA.

El estudio de Buitrago (18), en población de 40-65 años, realizado en una cohorte de 608 pacientes de 40-65 años sin antecedentes de ECV, que comparó las tablas de SCORE y REGICOR en la estimación del riesgo CV concluyó que la ecuación de SCORE obtiene mejores criterios de validez que la tabla de REGICOR en población general, aunque mientras REGICOR infraestima el riesgo coronario en un 38% (un 4,9 frente al 7,9%; $p < 0,001$, SCORE sobreestima el riesgo de mortalidad cardiovascular en un 40%. La validez de este estudio ha sido puesta en tela de juicio por otros autores (4).

El grupo redactor de la guía ha optado por recomendar la utilización de la función de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario, como ya se hizo en la anterior versión de la guía, por disponer de un estudio de validación en nuestro medio, poder aplicarse a un rango mayor de edad, sobre todo considerando que la mayor parte de los eventos y mortalidad cardiovascular se van a producir después de los 60 años en varones y 65 en mujeres {443 /id}, y por poder utilizarse en un mayor número de pacientes, incluidos los pacientes diabéticos.

Consideramos que, probablemente, en la población no diabética de 40-65 años sin evidencia de enfermedad cardiovascular podrían utilizarse ambas tablas (REGICOR y SCORE), ya que identificarían a un porcentaje similar de pacientes de alto riesgo (7,9% y 9,2% respectivamente; $p=0,41$) candidatos a recibir tratamiento hipolipemiante (19-20), aunque las características de los pacientes son diferentes y la concordancia baja (Kappa 0,45), hecho entendible ya que ambas miden riesgos diferentes, coronario REGICOR y cardiovascular SCORE. La función REGICOR puntúa más la presencia de sexo masculino, tabaquismo y las concentraciones bajas de cHDL, mientras que SCORE da más valor a la edad y la HTA, resultados compatibles con el RC y el riesgo cardiovascular que, respectivamente, estiman ambas funciones. Hecho este también a tener en cuenta, ya que la la eficacia del tratamiento hipolipemiante es superior en el caso de la cardiopatía isquémica. En este sentido, la proporción de pacientes con cifras medias de colesterol total serían superiores con la ecuación de Framingham-REGICOR (21). Dado que las funciones de riesgo sirven para priorizar el uso de estatina en los pacientes en prevención primaria, la función de REGICOR podría tener más utilidad para racionalizar el uso de estos fármacos.

¿Cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?

El riesgo cardiovascular es un continuo, por lo que cualquier punto de corte para definir riesgo alto es

arbitrario. Establecer un punto de corte a partir del cual intervenir farmacológicamente, va a depender de los beneficios potenciales expresados en términos de acontecimientos prevenibles según la distribución del riesgo en la población.

En la actualización de esta guía, el grupo revisor ha considerado adoptar los niveles de riesgo propuestos por Marrugat y col aceptando los niveles de corte, pero manteniendo la denominación de la anterior. Teniendo en cuenta los estudios en prevención primaria, seguimos considerando el 10% a 10 años como el punto de corte a partir del cual indicar la realización de intervención farmacológica (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 la tabla de SCORE se define como de alto riesgo de muerte CV el umbral de 5% en 10 años.

Respecto al riesgo cardiovascular de las personas con diabetes, consultar la pregunta nº13.

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

Pregunta Nº1: ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en población general en nuestro entorno? ¿Cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?

Población: *población general de nuestro entorno*
Intervención*: Tablas de RCV*
Comparación*: Tablas de RCV*
Perspectiva: *Clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Moderada	Estudios de cohortes.	Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR Estudio de cohortes de buena calidad 2+.	Los estudios en los que se basa la recomendación se recogieron en la versión anterior de la guía. Se ha añadido un estudio de calibración a 10 años de la cohorte de REGICOR, que corrobora los resultados del VERIFICA.
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes.	No es conocido el beneficio de aplicar una ecuación de riesgo para la estratificación de pacientes sin enfermedad cardiovascular en la reducción de eventos cardiovasculares, aunque evidencia indirecta apunta en el sentido de que la actuación sobre múltiples factores de riesgo disminuye la morbimortalidad cardiovascular.		

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierta Incierta		
RECURSOS	¿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 Parcialmente de acuerdo.		

Balance de las consecuencias:	
Aplicar la ecuación de riesgo vs. No aplicar la ecuación	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
Recomendación:	
Aplicar la ecuación de riesgo vs. No aplicar la ecuación	**Se sugiere la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se sugiere la utilización de tablas adaptadas y validadas a la población de nuestro entorno epidemiológico.

Se sugiere la utilización de la ecuación de riesgo REGICOR en la valoración inicial del riesgo en las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. En el grupo de edad entre 40 y 65 años se podría utilizar también SCORE en la valoración inicial del riesgo cardiovascular.

Se recomienda no calcular el riesgo coronario según la ecuación de riesgo REGICOR en personas mayores de 74 años, ni ante la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.

Se recomienda no calcular el riesgo cardiovascular según la ecuación SCORE en personas mayores de 65 años, ni antes la presencia de enfermedad vascular establecida, hipercolesterolemia familiar o dislipemias genéticas.

Se sugiere no calcular el riesgo coronario según la ecuación de riesgo REGICOR en situaciones en las que la cifra de colesterol total sea >320 mg/dl o c-LDL >230 mg/dl.

√ A partir de un nivel de LDL > 190 mg/dL o de un nivel de CT >290 mg/dl habría que descartar hiperlipemias genéticas teniendo en cuenta otros signos clínicos, como xantomas tendinosos o arco corneal en menores de 45 años y antecedentes de enfermedad precoz en el caso índice o en los familiares de primer grado.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Las funciones de riesgo son el mejor instrumento actualmente disponible para detectar a los pacientes de alto riesgo, aunque su rendimiento predictivo a nivel individual es bajo. Estudios de cohortes han demostrado que las ecuaciones de riesgo cuando se aplican a poblaciones similares a aquellas a partir

de cuales se han elaborado, predicen con un alto grado de exactitud lo estimado previamente.
Consideraciones para la implementación: Las ecuaciones de riesgo son instrumentos de fácil aplicabilidad, ya que actualmente se disponen de versiones informáticas que realizan el cálculo de forma automática.
Factibilidad: No requiere recursos adicionales y su utilización es factible.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Pregunta 1.1.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	"Risk Assessment"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));"Primary Prevention"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] AND ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]);	Enero 2008-Septiembre 2013
Embase (Ovid)	"Risk Assessment"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));"Primary Prevention"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] AND ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]);	Enero 2008-Septiembre 2013
Cochrane (Ovid)	Estimación riesgo coronario, riesgo cardiovascular, prevención primaria, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas Risk assessment cardiovascular risk, coronary risk, primary prevention	Enero 2008-Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: EvidenceUpdates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Marrugat J, 2011	No

Anexo III. Bibliografía.

(1) Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Kraaijenhagen RA, Steyerberg EW, Hunink MG. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: Which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? Arch Intern Med. 2010 Jan 11;170(1):27-40.

(2) Willis A, Davies M, Yates T, Khunti K.Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: a systematic review. J R Soc Med. 2012 Aug;105(8):348-56.

(3) Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. J Epidemiol Community Health. 2003 Aug;57(8):634-8

(4) Ramos R, Solanas P, Subirana I, Vila J. Cartas al editor. Med Clin (Barc). 2007;128(12):477-9

(5) Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. Eur Heart J. 2008 May;29(10):1316-26.

(6) Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine. 2009;26:142-8.

(7) Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. Diabetes Care. 2010;33:2004-9

(8) Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Grahan I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;(60):476-85

(9) Brotons C, Moral I, Soriano N, Cuixart L, Osorio D, Bottaro D, et al. Impacto de la utilización de las diferentes tablas SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2014;67(2):94-100

(10) Royo-Bordonada MA, Lobos JM, Villar F, Sans S, Pérez A, Pedro J, et al., en nombre del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las guías europeas de prevención cardiovascular 2012. Rev Esp Salud Publica. 2013;87:103-20.

(11) Miguel-Garcia F, Merino-Senovilla A, Montero-Alonso MJ, Garcia-Ortiz A, Sanz-Cantalapiedra R, Maderuelo-Fernandez JA. La prevención según el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular: una valoración crítica. Rev Esp Salud Publica. 2010 Mar;84(2):185-201

(12) Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health. 2007;61(1):40-7

(13) Álvarez A, Díaz L, López V, Prieto MA, Suárez S. Comparación de los modelos SCORE y Framinghan en el cálculo de alto riesgo cardiovascular para una muestra de varones de 45 y 65 años de Asturias. Rev Esp Salud Publica. 2005;79:465-73.

(14) Baena JM, del Val JL, Salas LH, Sánchez R, Altes E, Deixens B, et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. Rev Esp Salud Publica. 2005;79:453-64

(15) Mostaza JM, Vicente F, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, García-Iglesias F. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. Med Clin (Barc). 2005;124:487-90.

(16) Maiques A, Antón F, Franch M, Albert X, Aleixandre E, Collado A. Riesgo cardiovascular comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas. Med Clin (Barc). 2004;123(18):681-5

(17) Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. Rev Esp Cardiol. 2011;64(5):385-94

(18) Buitrago F, Cañón L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez I. Comparación entre la tabla del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. Med Clin (Barc). 2006;127(10):368-73

(19) Ramos R, Solanas P, Subirana I, Vila J. Cartas al editor. Med Clin (Barc). 2007;128(12):477-9

(20) Baena JM, Álvarez B, Piñol P, Martín R, Nicolau M, Altés A. Asociación entre la agrupación (clustering) de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Rev Esp Salud Publica. 2002;76(7):15

(21) Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Crices-Muro E, Escobar-Fernández M, Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo. Rev Esp Cardiol. 2007;60:139-47.

(22) Baena JM, Grau M, Sánchez R, Altes E, Salas LH, Hernández MR. La función calibrada REGICOR mejora la clasificación de los pacientes de alto riesgo tratados con estatinas respecto a Framingham y SCORE en la población española. Rev Esp Cardiol. 2009;62(10):1134-40.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 7
¿QUÉ MARCADORES PUEDEN AYUDAR A MEJORAR LA PREDICCIÓN DE LAS ECUACIONES DE RIESGO?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Paciente al que se calcula el riesgo cardiovascular con ecuación de riesgo
Intervención	Incluir en el cálculo otros marcadores: antecedentes familiares enfermedad cardiovascular, proteína C reactiva, índice tobillo-brazo, calcio en la arteria coronaria
Comparación	No incluir en el cálculo otros marcadores: antecedentes familiares enfermedad cardiovascular, proteína C reactiva, índice tobillo-brazo, calcio en la arteria coronaria
Resultados	Mejorar la detección de personas con RCV alto Sobretratamiento
Tipo de estudio	RS de estudios de cohortes, Estudios de cohortes prospectivos

2. Introducción.

En personas con riesgo coronario entre el 10 y el 19% en la función de REGICOR, se debe valorar la realización del índice tobillo-brazo (ITB) cuando se plantea el tratamiento farmacológico. Grado de recomendación (Consenso).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	Se debe registrar de forma rutinaria en la historia clínica la etnicidad, IMC y la historia familiar de EC. Se debe considerar el estatus socioeconómico cuando se usa una ecuación de cálculo del riesgo para informar la decisión de tratamiento. El riesgo CV estimado debe multiplicarse por 1,5 en población con familiares de primer grado con historia de EC prematura (<55 años hombres, <65 mujeres). El riesgo debe incrementarse por un factor entre 1,5-2,0 si más de un familiar de primer grado tiene historia de EC prematura. El riesgo de EC debe aumentarse por 1,4 en hombres del sur de Asia. La Obesidad severa (IMC>40 kg/m2) afecta al riesgo CV y se debe considerar cuando se usa la tabla de riesgo para informar la decisión de tratamiento. El riesgo CV puede ser infraestimado en población que está tomando antihipertensivos o hipolipemiantes, o que han	Aberg A, 1983 Aarabi M, 2005	

	dejado de fumar recientemente. La puntuación de riesgo CV puede no ser apropiada para valorar el riesgo en población que tienen un riesgo CV aumentado debido a condiciones médicas o tratamientos: población tratada por VIH o con medicación antipsicótica, pacientes con ERC, y pacientes con desórdenes autoinmunes como el LES o la artritis reumatoide. No se revisa el efecto de otros posibles marcadores (Indice tobillo-brazo, proteína C reactiva, calcio en arteria coronaria) sobre las ecuaciones de cálculo de riesgo.		

Resumen GPC Base:

Hay una serie de factores que pueden aumentar el riesgo CV y que no se contemplan dentro de las ecuaciones de riesgo, como son la etnicidad, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz en familiares de primer grado, el estatus socioeconómico de los pacientes. También hay que considerar que ciertas situaciones clínicas, como la ERC, los tratamientos en población con VIH, o pacientes con LES o artritis reumatoide pueden tener un mayor riesgo CV(1).

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**(para algunos marcadores)	

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)*

Criteriosselecciónestudios	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, Rotaeche 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).

Tabla de estudios

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Yeboah J, 2012	Diseño:estudio de cohortes Objetivos:Comparar la mejoría en la predicción de la incidencia de EC/ECV de 6 marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio Periodo de realización:Reclutamiento de julio 2000 hasta septiembre 2002. Seguimiento hasta 2011.	Número de participantes / grupo: 1330 participantes con riesgo intermedio, sin diabetes, y sin EC. Edad: 45-84 años Duración: 7,6 años Riesgo Framinghan: >5% y < 20%. Media 8,8%	Factor de exposición: Tipo de Comparación: Comparan la mejora en la predicción de la incidencia de EC/ECV de estos 6 marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio (Framinghan>5% <20%) en el MESA (Multi-EthnicStudy of Atherosclerosis). Variables: incidencia de EC: IM, angina seguida de revascularización, parada cardiaca resucitada, muerte por EC. Se usaron el área bajo la curva ROC y la mejoría de la reclasificación neta para comparar la contribución incremental de cada uno de los	Marcadores de riesgo: Calcio en arterias coronarias Grosor de la íntima-media carotídea Índice tobillo/brazo PCR de alta sensibilidad Historia familiar de EC Dilatación braquial mediada por el flujo Dilatación braquial mediada por flujo. El calcio en arteria coronaria (HR 2,60; IC 1,94-3,50), el índice tobillo/brazo (HR0,79; IC 0,66.0.95), PCR de alta sensibilidad (HR 1,28; IC 1.00-1,64) y la historia familiar (HR 2,18; IC 1,38-3,42) se	En individuos con riesgo intermedio el calcio de arteria coronaria, el índice tobillo/brazo, la dilatación braquial mediada por flujo, la PCR de alta sensibilidad, y la historia familiar fueron predictores independientes de EC/ECV en individuos con riesgo intermedio. En individuos con riesgo intermedio el calcio en la arteria coronaria proprocionó una mejora en la discriminación y una reclasificación del riesgo mayor comparada con los otros marcadorescuando se añade a la función de	Calidad de la evidencia: 2+ Financiación: pública. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)

			marcadores cuando se añaden a la funciónde Framinghan, más la raza/etnia. Periodo de seguimiento: 7,6 años	asociaron de forma independiente con la EC en el análisis multivariante. El grosor de la íntima-media carotídea y dilatación braquial mediada por el flujo no se asociaron con la EC. Aunque la adición de los marcadores individualmente a la ecuación de Framinghan más la raza/etnia mejora el área bajo la curva ROC, el calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento (0,623 vs 0,784), la dilatación braquial mediada por flujo tenía el mínimo (0,623 vs 0,639). Para la EC, la mejoría en la reclasificación neta con el calcio en arteria coronaria fue 0,659, dilatación braquial mediada por flujo fue 0,024, índice tobillo/brazo fue 0,036, grosor de la íntima-media 0,102, historia familiar 0,160	Framinghan.	

				y PCR 0,079.		
Kaptoge S,2012	Diseño: meta-análisis de estudios de cohortes que incluye 52 estudios prospectivos. Objetivo: investigar el valor de añadir los niveles de proteína CR o fibrinógeno a los factores de riesgo convencionales en la predicción del riesgo CV.	Población 246.669 participantes sin historia de enfermedad CV Edad media: 61±9 años (56% hombres).	Variable principal: primer evento cardiovascular (infarto de miocardio o muerte coronaria o ictus)	Resultados: La adición de información sobre PCR a un modelo pronóstico para un primer evento cardiovascular que incluye edad, sexo, tabaco, TA, historia de diabetes y CT, aumenta el índice-C 0,0039 y 0,0024,en el caso del fibrinógeno (p<0,001) y produce una mejoría de la reclasificación neta de 1,52% y 0,83%, respectivamente, para las categorías de riesgo de bajo (<10%), intermedias (10 a <20%) y alta (≥20%). Análisis de subgrupos: En mujeres, el uso de información sobre la PCR y fibrinógeno no mejora la discriminación del RCV. Tiene, también, mayor valor predictivo en fumadores que en no fumadores.	Los autores, a partir de los datos del estudio estiman que,en personas de riesgo intermedio y aplicando los criterios de tratamiento según las guías actuales, la valoración de la PCR o fibrinógeno podría ayudar a prevenir un evento adicional en un periodo de 10 años, por cada 400 a 500 personas cribadas.	2+ Beca de la the British Heart Foundation, the U.K. Medical Research Council, the U.K. National Institute of Health Research Cambridge Biomedical Research Centre, the British United Provident Association Foundation, unasubvención educativa sin restricciones deGlaxoSmith Kline

Shah T, 2009 (MA)	Diseño: estudio de cohortes y Revisión sistemática y meta-analisis Objetivos: Evaluar el rendimiento predictivo del la PCR. Periodo de búsqueda: Hasta Agosto del 2007	Población: Estudio de cohortes:2 cohortes NPHS-II de 3012 pacientes y la cohorte EAS de 1592 personas Revisión y meta-análisis: pacientes sin antecedentes de ECV. Meta-análisis: 84.063 pacientes Nº de estudios y pacientes: 31 estudios	Intervención: Framinghan vs Framinghan + PCR Comparación: Se comparan las diferente medidas de predicción para evaluar la utilidad predictiva de la PCR.	a)Estudio de cohortes: Niveles altos de PCR se asociaron con mayor riesgo de eventos coronarios en las 2 cohortes [HR 2,22 (1,50-3,30) Y 1,87 (1,21-2,89)]. La PCR proporciona una modesta discriminación para la enfermedad coronaria (AUC 0,61 y 0,62), y solamente una mejoría modesta en la discriminación de la tabla de Framinghan (incremento en AUC 0,04 y -0,01 respectivamente). La mejora en la reclasificación no fue estadísticamente significativa. b)Revisión sistemática de 31 estudios. La evidencia de los 13 estudiosque han analizado la mejora de la discriminaciónindican que la PCR no mejora de forma consistente a la ecuación de Framinghan, con	La PCR no mejora lacapacidad de discriminación de la ecuación de Framinghan. La mejora en la estratificación del riesgo o la reclasificación añadiendo la PCR a los modelos basados en los FR establecidos es pequeña e inconsistente.	Calidad de la evidencia: 2++ Financiación: Organizaciones públicas y fundaciones

				incrementos en la AUC en el rango de 0-0,15.		
Buckley DI, 2009 (MA)	Diseño: meta-análisis de estudios de cohortes Objetivo: Determinar si la PCR debería incorporarse a las guías para la valoración del riesgo.	Población: 68.156 individuos sin historia de enfermedad coronaria o cardiovascular (excepto 3.065 individuos de uno de los estudios) Nº de estudios y pacientes: 24 estudio.	Intervención: Seguimiento de los pacientes para comprobar si los niveles de PCR se asocian con la incidencia de enfermedad coronaria. Comparación: Pacientes con niveles bajos de PCR (< 1 mg/L) vs niveles intermedios (1-3 mg/L) y vs niveles altos de PRC (>3mg/L).	La estimación global del RR para incidencia de EC fue (ajustado por todas las variables de riesgo de Framinghan) fue 1,58 (1,37-1,83) para niveles de PCR>3.0 mg/L comparado con niveles >1.0 mg/L. Los resultados del análisis de 4 grandes cohortes fueron consistentes e indican que la inclusión de PCR mejora la estratificación del riesgo entre personas en riesgo intermedio. Hay evidencia limitada que vincula los cambios en los niveles de PRC en la prevención de eventos coronarios.	Hay fuerte evidencia que indica que la PCR se asocia con los eventos coronarios. Evidencia consistente moderada sugiere que añadiendo PCR a los modelos de predicción en personas inicialmente en riesgo intermedio mejora la estratificación. Sin embargo, falta suficiente evidencia de que reducir los niveles de PCR prevenga los eventos coronarios.	Calidad de la evidencia: 2++ Financiación: pública (*Agency forHealthcareResearch and Quality*)
Melander O, 2009	Diseño: estudios de cohortes. Objetivo: Evaluar la utilidad de biomarcadores(PCR, N-BNP, MR-	Población: 5067 participantes (60% mujeres) sin ECV. Seguimiento:	Intervención: función de riesgo con factores de riesgo clásicos + biomarcadores vs función de riesgo clásica.	Resultados: El modelo con los factores de RCV convencionales tiene un estadístico C de 0,758 (0,734-0,781)para eventos	Conclusión: Los biomarcadores seleccionados producen una ganancia sobre los factores de RCV	Melander O, 2009

	proADM, fosfolipasa2 asociada a lipoproteína y cistatina C) para la predicción del riesgo cardiovascular cuando se añaden a los factores de riesgo convencionales.	12,8 años.	Variables deestudio: primer evento CV (IM, ictus, muerte coronaria)	CV y 0,760 (0,730-0,789) para eventos coronarios. La adición de N-BNP y PCR aumentaron el estadístico C en 0,007 (0=0,04) y 0,009 (p=0,08) respectivamente. La proporción de participantes reclasificados fue modesta: 8% para riesgo CV y 5% para riesgo coronario. La mejora en la reclasificación neta no fue significativa para eventos cardiovasculares ni para eventos coronarios. En el análisis de los individuos con riesgo intermedio se observó mejoría (eventos CV:7,4% (0,7%-14,1%; p=0,03), eventos coronarios 14,6% (5-24.2%; p=003). Sin embargo, la correcta reclasificación fue casi enteramente confinada hacia la	mínima. La reclasificación del riesgo mejora en individuos de riesgo intermedio, principalmente mediante la identificación de aquellos que probablemente no desarrollarán eventos. En la predicción de los eventos cardiovasculares, la adición de biomarcadores individuales resulta en un pequeño incremento del estadístico C (menos del 0,005), lo mismo ocurre para la predicción de eventos coronarios. El NRI y el IDI no fueron significativos con ninguno de los marcadores.	

				clasificación baja de individuos sin eventos, más que hacia la clasificación alta de aquellos con eventos.		
Zethelius B, 2008	Diseño: Estudios de cohortes poblacional. Objetivo: Investigar si la combinación de biomarcadores (troponina I, NT pro-BNP, Cistatina C y PCR) mejoran la estratificación del riesgo más allá de la valoración basada en factores de riesgo.	Población: 1135 participantes (661 sin antecedentes de enfermedad CV) Edad media: 71 años.	Intervención: adicción de marcadores biológicos (troponina I, NT pro-BNP, Cistatina C y PCR) a un modelo del cálculo del riesgo CV vs cálculo del riesgo con factores de RCV clásicos (edad, TA, uso de antihipertensivos, CT, HDL-c, uso de hipolipemiantes, diabetes,tabaco e IMC)	Resultados: En la totalidad de la cohorte y también en el grupo sin antecedente de ECV, la adición de todos los biomarcadores evaluados en el estudio al modelo con los factores de riesgo cardiovascular mejora el estadístico C de 0,664 a 0,766 para la predicción del resultado de mortalidad cardiovascular. En el caso de la PCR, su adicción a un modelo de cálculo de riesgo mediante los factores de riesgo clásicos no mejora significativamente el estadístico C (0,664 vs 0,689; p=0,07), aunque mejora ligeramente en el caso de mortalidad total (0,604 vs 0,636; p=0,008).	Conclusiones: En eta muestra poblacional de hombres mayores, la incorporación de una combinación de biomarcadores a un modelo con factores de riesgo establecidos mejora la estratificación del riesgo para mortalidad cardiovascular. Esta mejoría no es significativa en el grupo de pacientes sin antecedentes de ECV cuando se añade solo la PCR a dicho modelo.	2+ Financiación pública y privada

				En el subgrupo de pacientes sin antecedentes de enfermedad CV, adicción de la medida de PCR no fue significativa en ninguna de las dos variables medidas; Mortalidad CV (0,688 vs 0,700; p=0,20) Mortalidad total (0,638 vs 0,663; p=0,011). Tampoco la troponina I ni el NT pro-BNP mejoran la predicción en este grupo		
Wilson PWF 2008	Diseño: estudio de cohortes. Objetivo: investigar el beneficio potencial de añadir información sobre los niveles sanguíneos de PCR y homocisteína a las ecuaciones de predicción que estiman el riesgo de enfermedad vascular.	Población: 3006 (1430 hombres y 1576 mujeres) participantes del estudio Framinghan Heart Study(la segunda visita clínica del Framinghan Offspring study de 1979 a 1983 sirvió como base de este estudio). Edad media: 46 años.	Intervención: medición de los niveles de PCR y homocisteína. Comparar la mejora de la predicción añadiendo la información sobre los niveles de PCR y homocisteína a una ecuación de cálculo del riesgo vs ecuación de riesgo (Framinghan)	Resultados: El HR para la asociación del logPCR con la enfermedad coronaria fue 1,52 (1,32-1,76) tras ajustar por edad y sexo. HR para la enfermedad CV 1,42 (1,29-1,57). La adición de información sobre los niveles de PCR a la función de Framinghan produjo solo un pequeño incremento en el estadístico C: 0,863 vs 0,865 para la	Conclusiones: El efecto general sobre la discriminación con homocisteína, PCR o ambos, fue insignificante tanto para la enfermedad coronaria como para la enfermedad cardiovascular total. La inclusión de estos factores en un cribado inicial para el riesgo de la enfermedad vascular no mejora la habilidad en la discriminación de futuros casos.	2+

		La medición de PCR se hizo tras descongelar en 2003 las muestras previamente congeladas. Seguimiento: 12 años.		enfermedad coronaria y 0,795 vs 0,799 para la enfermedad cardiovascular. Reclasificación: estimación neta para el porcentaje clasificado en un riesgo superior: 10,91% (p=0,014) Estimación neta de clasificados en un riesgo inferior: 0,86% (p=0,043) NRI: 11,77% (p=0,009)	El análisis de reclasificación de los participantes muestra un efecto significativo de la PCR y un NRI entre 7-9% para la enfermedad coronaria y cardiovascular cuando se compara con modelos sin PCR.	
Ridker 2008	Diseño:estudio de cohortes.	Población: 10724 participantes Edad media: 63 años Seguimiento: 10,8 años.	Intervención: comparar la mejora de las características de discriminación, calibración y reclasificación de 2 modelos de predicción para la incidencia de eventos cardiovasculares: uno basado en el modelo tradicional y otro basado en el modelo tradicional más la PCR y la historia parenteral de infarto de miocardio antes de los 60 años (Reynolds risk score para hombres)	Resultados: Los dos modelos demostraron similares niveles de calibración. Para la variable de resultado de eventos CV, la tabla de Reynolds para hombres reclasificó 17,8% de la población del estudio hacia un mayor o menor categoría de riesgo, con mejora de la precisión entre los reclasificados, así como un 20% de aquellos con un riesgo	Conclusiones: En este estudio, la adición de de PCR e historia parenteral de infarto de miocardio antes de los 60 años a un modelo de predicción basado en la edad, TA, consumo de tabaco, CT y HDL-c, mejora el ajuste global (prueba de razón de verosimilitud p<0,001) y el estadístico C. Este modelo, sin embargo, no permite conocer la aportación	2+

			(RRS).	del 5% al 20% a los 10 años. Para este modelo, el índice neto de reclasificación fue 5,3% y el índice neto de reclasificación clínica fue 14,2%.	individualizada de la PRC o de la historia familiar a la mejora del modelo de predicción tradicional.	
Fowkes FG, 2008 (MA)	RS de estudios de cohortes	24995 hombres y 23339 mujeres. El Framingham oscila entre 11-31%. La media del ITB es >1 Duración media de los estudios entre 3,0 y 16,7 años.	Medición del ITB para determinar si aporta información sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad independiente de RCV calculado con Framingham	ITB <0,9vs1,11-1,40 -Mortalidad total Hombres HR 3,33 (2,74-4,06) Mujeres HR 2,71 (2,03-3,62) -Mortalidad CV Hombres HR 4,21 (3,29-5,39) Mujeres HR 3,46 (2,36-5,08) - Eventos coronarios mayores Hombres HR 2,97 (2,33-3,78) Mujeres HR 3,05 (2,25-4,15) El área bajo la curva para predecir eventos coronarios mayores pasa en varones al añadir el ITB de 0,646	En esta población el ITB disminuido podría ser un marcador más de RCV a incluir en la calculadora.	No se realiza evaluación de la calidad de los estudios incluidos Entre los criterios de exclusión está la enfermedad coronaria pero no el ACVA o la enf arterial periférica diagnosticada. Estos pacientes son de alto riesgo y su inclusión está alterando la población Existe importante heterogeneidad que no se explica Agradecimient

				a 0,655 y en las mujeres de 0,605 a 0,658.		o para SanofAventi, y uno de los autores es empleado de AstraZeneca.
Lin JS, 2013 (RS)	RS de estudios de cohortes	Incluida la RS anterior (Fowkes) y además 14 estudios primarios que reúnen aproximadamente 121037 individuos. En total proceden de 18 cohortes de poblaciones únicas	Evaluar la capacidad del ITB de mejorar la clasificación de los individuos según su RCV, esto es realizar una reclasificación.	- Resultados de la RS anterior. Según sus cálculos al añadir el ITB en los hombres se produce una reclasificación de riesgo alto a riesgo intermedio; las mujeres con ITB de 0,91-1,10 pasarían de riesgo bajo a intermedio pero si con un ITB < 0,9 pasarían de bajo a alto. - 4 estudios adicionales que utilizan el NRI* (ver explicación en resumen de la evidencia) encuentran que, en general, es menor de 0,05. No fue posible realizar una comparación entre los NRI de los estudios debido a la diferencia de las definiciones de enfermedad CV y de la clasificación del RCV. En el caso del NRI del	Añadir el ITB a la calculadora de RCV Framingham tiene un valor limitado para la predicción de la enfermedad coronaria y cardiovascular.	

				grupo de RCV intermedio que resultó más alto debe ser tomado con precaución ya que no fue posible realizar la corrección que evitaría la sobreestimación.		

*NRI: Índice de mejoría de la reclasificación

Resumen de la evidencia.

¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?

A pesar de que estas ecuaciones de riesgo predicen con bastante exactitud lo observado a nivel poblacional, cuando se aplican a nivel individual la incertidumbre sobre el verdadero riesgo individual prevalece. Una gran proporción de eventos ocurren en el grupo de individuos de riesgo moderado, y es en este nivel de riesgo donde mayor incertidumbre se produce (1).

Con el propósito de mejorar la predicción de las funciones de riesgo, sobre todo en este nivel de riesgo intermedio, se han postulado diferentes marcadores para mejorar su capacidad predictiva y ayudar en la discriminación de los pacientes de alto riesgo.

Aunque la asociación de algunos nuevos FR con el riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido establecido en diferentes estudios, lo que nos interesa conocer es si la adición a las ecuaciones de riesgo de nuevos marcadores mejora la discriminación, la reclasificación y por tanto el rendimiento del modelo de predicción.

Respecto a los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, varios estudios prospectivos han mostrado que la historia familiar prematura de enfermedad coronaria es un factor de riesgo independiente de los factores de riesgo tradicionales, aumentando el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria tanto en hombres como en mujeres con familiares de primer grado con enfermedad coronaria (2).

En un estudio de cohortes reciente (3) con 22.841 participantes y un seguimiento de 10,9 años, se ha observado que añadir la historia familiar de enfermedad coronaria en el subgrupo de individuos en riesgo intermedio resulta en una mejoría modesta de la reclasificación neta del 2,5 % hacia una categoría de riesgo más precisa.

Otro estudio de cohortes publicado en 2012 (4) con el objetivo de comparar la mejoría en la predicción de la incidencia de EC/ECV de 6 marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio, la historia familiar ofrece una modesta mejora en la reclasificación neta para los eventos coronarios (8,5% de participantes correctamente clasificados para los eventos y 7,5% para no eventos) con un NRI=0,160.

Varias ecuaciones de riesgo (5-7) han incorporado los antecedentes familiares para intentar mejorar la predicción del riesgo, ninguna de las cuales han sido validadas en nuestro medio, aunque apuntan en la idea de que añadir los antecedentes familiares pueden mejorar el rendimiento de los modelos de predicción del riesgo cardiovascular.

La identificación y evaluación de biomarcadores en sangre es un campo de investigación con creciente interés en el área de la mejora de la predicción cardiovascular. Gran parte de estos biomarcadores están relacionados con procesos de inflamación, estado oxidativo, apoptosis, angiogénesis, remodelado tisular, coagulación y función renal (8).
Uno de los biomarcadores que más se ha investigado en los últimos años ha sido la proteína C reactiva

(PCR).

Se ha observado en diversos estudios la asociación de la PCR con la enfermedad cardiovascular. En un meta-análisis de estudios prospectivos (9) con más de 160.000 pacientes sin antecedente de enfermedad cardiovascular se observó una asociación del incremento de la PCR con el aumento del riesgo de enfermedad coronaria, ictus isquémico y mortalidad cardiovascular, aunque esta asociación disminuye cuando se ajusta por los FR convencionales y el fibrinógeno.

Sin embargo, lo que nos interesa es conocer si la adición de PRC a los modelos de predicción que utilizan los factores de riesgo convencionales mejora la predicción de los eventos cardiovasculares y coronarios. Ha habido en los últimos años varios estudios que han intentado responder a esta cuestión.

En 2009 el USPSTF publicó una revisión sistemática (10) para analizar la utilidad clínica de 9 nuevos factores de riesgo. En relación a la PCR, se observó que niveles elevados de PCR predicen un mayor riesgo de enfermedad coronaria (RR 1,58 (1,37-1,83) para niveles de PCR >3,0 mg/L comparado con niveles < 1,0 mg/L). Sin embargo, los autores concluyen que la evidencia no apoya el uso rutinario de ninguno de estos nuevos factores de riesgo para una mejora en la estratificación del riesgo en el grupo de personas de riesgo intermedio.

En los últimos años se han publicado varios estudios de cohortes (11-17) que han investigado esta cuestión con resultados diferentes. En la mayoría de ellos, la incorporación de la PCR a los modelos de predicción basados en los factores de riesgo clásico en personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular no mejora la discriminación o lo hace de forma insignificante, con una proporción de pacientes reclasificados modesta.

El metaanálisis de Bucley et al (18), cinco estudios incluyeron un análisis que comparó los modelos predictivos que utilizan los factores de riesgo de Framinghan en pacientes de riesgo moderado, con y sin PCR. En cuatro estudios la adición de los niveles de PCR a la ecuación de Framinghan mejoró la reclasificación entre los participantes, aunque solo en uno del ellos se midió la capacidad de discriminación que no varió sustancialmente entre los modelos con o sin niveles de PCR.

En otro metaanálisis (19), sin embargo, se observó que la PCR no mejora la ecuación de Framinghan para la discriminación (con incrementos en la AUC en el rango de 0-0,15). La mejora en la estratificación del riesgo o la reclasificación añadiendo la PCR a los modelos basados en los FR establecidos es pequeña e inconsistente.

Otro metaanálisis (20) de 52 estudios de cohortes realizado con el objetivo de investigar el valor de añadir los niveles de proteína CR o fibrinógeno a los factores de riesgo convencionales en la predicción del riesgo CV, observó que la adición de información sobre PCR a un modelo pronóstico para un primer evento cardiovascular que incluye edad, sexo, tabaco, TA, historia de diabetes y CT, aumenta el índice-C 0,0039, y 0,0024 en el caso del fibrinógeno ($p<0,001$) y produce una mejoría de la reclasificación neta de 1,52% y 0,83%, respectivamente, para las categorías de riesgo de bajo (<10%), intermedio (10 a <20%) y alto ($\geq$20%). En mujeres, sin embargo, el uso de información sobre la PCR y fibrinógeno no mejora la

discriminación del RCV.

En cuanto al índice tobillo-brazo, aunque es un marcador independiente de RCV (21;22), lo que sería importante es saber si su inclusión dentro de las calculadoras de RCV mejoraría la captación de pacientes susceptibles a tratamiento precoz, especialmente en el caso de pacientes con riesgo intermedio.

La introducción del cálculo del ITB se revisó en una RS de 2008 (21) (con una población de un RCV entre 11-31% su conclusión fue que en dicha población el ITB disminuido (<0,9) podría ser un marcador a incluir en la calculadora de Framingham ya que el área bajo la curva para para predecir eventos coronarios mayores pasaba al añadir el ITB en varones de 0,646 a 0,655 y en las mujeres de 0,605 a 0,658). Esta revisión adolece de algunos problemas metodológicos como no realizar una evaluación de la calidad de los estudios incluidos, la no exclusión de pacientes de riesgo alto como son los que han sufrido un ACVA o tienen diagnosticada una enfermedad arterial periférica. Además en el estudio se detecta una importante heterogeneidad que no es explicada.

La actualizada RS de la *U.S Preventive Services Tak Force* (22) resalta la importancia de intentar asegurar que aquellos individuos que cambian de categoría de riesgo sean correctamente reclasificados. Para ello recomiendan utilizar el índice de mejoría de la reclasificación (NRI) y la utilización de un factor corrector de este índice en el caso de los subgrupos ya que en ellos hay riesgo de sobreestimación. Generalmente es aceptado como clínicamente relevante un NRI de al menos 0,05. En relación a esta medida, la RS de la TaskForce (22) incluye los resultados de la RS anteriormente citada (21) y los de 14 estudios más. Respecto a la RS de Fowkes (20) a las conclusiones de la propia RS añaden al añadir el ITB en los hombres se produce una reclasificación de riesgo alto a riesgo intermedio mientras que en las mujeres con ITB de 0,91-1,10 pasarían de riesgo bajo a intermedio pero con un ITB < 0,9 pasarían de bajo a alto. Respecto a los 4 estudios que presentan el NRI concluye que, en general, este fue menor de 0,05 y que no fue posible realizar una comparación entre los NRI de los estudios debido a la diferencia de las definiciones de enfermedad CV y de la distinta clasificación del RCV entre ellos. Respecto al NRI de los grupos de riesgo intermedio, aunque en algunos casos resultaron algo más altos deben ser tomado con precaución ya que o disminuyó al aplicar el factor corrector o no fue posible realizarlo en cuyo caso no es posible descartar una sobreestimación del efecto.

La posibilidad de realizar el cálculo en “dos pasos” es decir con la calculadora de Framingham primero e incluyendo a los que tienen un RCV intermedio si tienen un ITB <0,9 aumenta el número de sujetos incluidos cosa que también se podría realizar bajando el nivel de riesgo del Framingam a un 18% según Murphy y col (23). Actualmente se está realizando un estudio sobre este aspecto en población catalana que responderá de forma más adaptada a nuestra realidad a esta pregunta (24).

Otra revisión sistemática (10) que analiza 9 marcadores de riesgo no encuentra evidencia suficiente que apoye el uso rutinario de estos marcadores para mejorar el riesgo de estratificación de persona en riesgo

intermedio.

El estudio de J Yeboah (4) realizado en una cohorte de 1.330 pacientes con riesgo intermedio, con un seguimiento de 7,6 años, y cuyo objetivo fue comparar la mejoría en la predicción de la incidencia de enfermedad coronaria/cardiovascular de 6 marcadores de riesgo en participantes con riesgo intermedio, se observó que el calcioen arteria coronaria (HR 2,60 IC 1,94-3,50), el índice tobillo-brazo (HR 0,79 IC95% de 0,66 a 0,95), y la historia familiar (HR 2,18 IC95% de1,38 a 3,42) se asociaron de forma independiente con la EC en el análisis multivariante.

La adición de cada uno de los 6 marcadores de riesgo al modelo de predicción basal mejoró el área bajo la curva ROC (AUC). El calcio en la arteria coronaria proporcionó una mejor discriminación y reclasificación del riesgo de eventos coronarios que el resto de los FR (el calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento en el área bajo la curva ROC (0,623 vs 0,784). La historia familiar fue el segundo marcador que realizó la mejor reclasificación del riesgo para EC.

Una revisión sistemática reciente (25) de 25 estudios con el objetivo de valorar si las pruebas de imagen de aterosclerosis subclínica podía mejorar la predicción del riesgo para la ocurrencia de la enfermedad cardiovascular en individuos asintomáticos, observó que hay poca evidencia para la dilatación mediada por flujo, pero la adición de información sobre el grosor de la íntima-media carotídea y la calcificación arterial coronaria (CAC) mejora la predicción en individuos de riesgo intermedio.

La medida del calcio coronario, sin embargo, no está exenta de riesgos. La exposición a la radiación ionizante, la falta de protocolos estandarizados para su utilización en la práctica clínica, la incertidumbre sobre su beneficio real para mejorar la discriminación, y el coste de esta técnica limitan actualmente su uso.

Por último, no hay que olvidar que, aunque las tablas pueden utilizarse en el seguimiento del paciente en tratamiento, no cabe que sean utilizadas como criterio para fijar objetivos de tratamiento. En primer lugar, porque no existe ningún estudio que haya intentado relacionar el descenso del RCV estimado con la reducción en la incidencia de enfermedad cardiovascular, y en segundo lugar porque puede lograrse un descenso matemático del RCV estimado con intervenciones que han demostrado eficacia limitada (26).

Por lo tanto, aunque son instrumentos de ayuda en la toma de decisiones clínicas en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, no deben sustituir al juicio clínico.

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

Pregunta Nº 7: ¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?

C1: Añadir antecedentes familiares de enfermedad coronaria vs. No añadir antecedentes familiares
C2: Añadir calcio en arteria coronaria vs. No añadir calcio en arteria coronaria
C3: Añadir ITB vs. No añadir ITB
C4: Añadir PCR vs. No añadir PCR

Población: *Paciente al que se calcula el riesgo coronario*
Intervención*: Incluir otros marcadores a las ecuaciones de riesgo*
Comparación*: No incluir otros marcadores a las ecuaciones de riesgo*
Perspectiva: *clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	C1 Moderada C2 Moderada C3 Moderada /Baja C4 Moderada A: Alta, Mo: Moderada, B: Baja, MB: Muy Baja		C1: Calidad de la evidencia de estudio de cohortes de base poblacional de 2+. C2: Calidad de la evidencia de estudio de cohortes de base poblacional de 2+. C3: RS de estudios de cohortes de calidad cuestionable por no haber evaluado la calidad de los estudios, heterogeneidad y participación de la industria farmacéutica. Otra RS de estudios de cohortes de buena calidad. C4: Calidad de la evidencia de los estudios de cohortes y de los metaanálisis de estudios de cohortes de 2+ a 2++	

BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	C1 B>R C2 B<R C3 B<R C4 B<R B>R: los beneficios superan ligeramente los riesgos B<R: los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios	No se ha demostrado que la inclusión de otros marcadores (el ITB, la PCR,) en el cálculo del RCV mejore sus resultados. El calcio en la arteria coronaria proporcionó una mejor discriminación y reclasificación del riesgo de eventos coronarios que el resto de los FR (el calcio en la arteria coronaria fue el que produjo el mayor incremento en el área bajo la curva ROC (0,623 vs 0,784). La medida del calcio coronario, sin embargo, no está exenta de riesgos. La exposición a la radiación ionizante, la falta de protocolos estandarizados para su utilización en la práctica clínica, la incertidumbre sobre su beneficio real para mejorar la discriminación, y el coste de esta técnica limitan actualmente su uso.			
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿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 De acuerdo		No lo sabemos, pero es lógico suponer que los pacientes estarán de acuerdocon la no realización de pruebas que no mejoran el diagnóstico de la enfermedad.

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	C1: Los costes son bajos en relación a los beneficios. C2, C3 y C4: Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo En desacuerdo		

Balance de las consecuencias:	
Añadir antecedentes familiares vs. No añadir antecedentes familiares	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
Añadir PCR, ITB y calcio en arteria coronaria vs. No añadir PCR, ITB y calcio en arteria coronaria	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
Recomendación:	
Añadir antecedentes familiares vs. No añadir antecedentes familiares	**Se sugiere la opción**
Añadir PCR, ITB y calcio vs. No añadir PCR, ITB y calcio	**Se sugiere no considerar la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se sugiere tener en cuenta la historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (hombres <55 años y mujeres < 65 años) como factor que puede aumentar su riesgo cardiovascular.

Se sugiere no considerar otros marcadores (como la PCR, el ITB, el calcio en arteria coronaria) para el cálculo del RCV.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Su inclusión no mejora de manera relevante la discriminación de los pacientes en situación de mayor riesgo.

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

La realización de estudios con la inclusión de dichos marcadores en la calculadora REGICOR.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	"Risk Assessment"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));"Primary Prevention"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] AND ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); systematic[sb] AND (("ankle brachial index"[MeSH Terms] OR ("ankle"[All Fields] AND "brachial"[All Fields] AND "index"[All Fields]) OR "ankle brachial index"[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 ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]))) AND ("2008/04/09"[PDat] : "2013/04/07"[PDat]) Prognosis/Broad[filter] AND (("ankle brachial index"[MeSH Terms] OR ("ankle"[All Fields] AND "brachial"[All Fields] AND "index"[All Fields]) OR "ankle brachial index"[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 ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields]))) AND ("2008/04/09"[PDat] : "2013/04/07"[PDat]	Enero 2008 – Septiembre 2013
Embase (Ovid)	"Risk Assessment"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields]) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]));"Primary Prevention"[Mesh] AND "Cohort Studies"[Mesh] AND ("coronary disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "coronary disease"[All Fields]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("risk assessment"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "assessment"[All Fields]) OR "risk assessment"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields] OR ("cohort"[All Fields] AND "study"[All Fields]) OR "cohort study"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]);	Enero 2008 – Septiembre 2013

	1. *ankle brachial index/ 2. *Framingham risk score/ 3. (Framingham adj3 risk).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] 4. (ankle adj2 brachial).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] 5. 1 or 4 6. 2 or 3 7. 5 and 6	
Cocrhane (Ovid)	Estimación riesgo coronario, riesgo cardiovascular, prevención primaria, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas Risk assessment cardiovascular risk, coronary risk, primary prevention ankle-brachial index	Enero 2008 – Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: EvidenceUpdates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Andresdottir MB, 2002	Sí
Buckley DI, 2009	Sí
Kaptoge S, 2010	No
Yeboah J, 2012	Sí
Fowkes FG, 2008	No
Lin JS, 2013	Sí
Shah T, 2009	No

Anexo III. Bibliografía.

(1) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.

(2) Kashani M, Eliasson A, Vernalis M, Costa L, Terhaar M. Improving assessment of cardiovascular disease risk by using family history: an integrative literature review. J Cardiovasc Nurs 2013 Nov;28(6):E18-E27.

(3) Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. Heart 2010 Dec;96(24):1985-9.

(4) Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk. JAMA : the journal of the American Medical Association 2012;308(8):788-95.

(5) Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. Jama 2007;297(6):611-9.

(6) Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. Bmj 2008;336(7659):1475-82.

(7) Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, estimation Sgor. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). Heart 2007;93(2):172-6.

(8) Elosua R, Lluis C, Fitó M. Papel de los factores genéticos y otros biomarcadores en la estimación del riesgo y la prevención cardiovascular. Disponible en: https://www.google.es/search?sourceid=chromepsyapi2&riz=1C1ASUM_enES507ES507&ion=1&espv=2&ie=UTF8&q=marcadores%20de%20riesgo%20roberto%20elosua. 2013.

(9) Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet 2010;375(9709):132-40.

(10) Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine 2009;151(7):496-507.

(11) Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2008 May 15;358(20):2107-16.

(12) Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2008 Nov;1(2):92-7.

(13) Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. Circulation 2008 Nov 25;118(22):2243-51, 4p.

(14) Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. Jama 2009 Jul 1;302(1):49-57.

(15) Wannamethee SG, Welsh P, Lowe GD, Gudnason V, Di AE, Lennon L, et al. N-terminal pro-brain natriuretic Peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with and without pre-existing cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2011 Jun 28;58(1):56-64.

(16) Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Circulation 2011 May 17;123(19):2101-10.

(17) Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. Annals of internal medicine 2012;156:438-44.

(18) Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009 Oct 6;151(7):483-95.

(19) Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. Int J Epidemiol 2009;38(1):217-31.

(20) Kaptoge S, Di AE, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med 2012 Oct 4;367(14):1310-20.

(21) Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. Jama 2008;300(2):197-208.

(22) Lin JS, Olson CM, Johnson ES, Whitlock EP. The ankle-brachial index for peripheral artery disease screening and cardiovascular disease prediction among asymptomatic adults: a systematic evidence review for the u.s. Preventive services task force. Annals of internal medicine 2013;159(5):333-41.

(23) Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. Atherosclerosis 2012;220(1):160-7.

(24) Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, et al. Improving interMediAte risk management. MARK study. BMC Cardiovasc Disord 2011;11:61.

(25) Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012 Feb;98(3):177-84.

(26) García FM, Maderuelo Fernández JA, García Ortiz A. Riesgo cardiovascular: concepto, estimació, usos y limitaciones. AMF 2008;4(8):423-33.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 8
¿CUÁLES SON LAS CIFRAS OBJETIVO DE C-LDL EN PREVENCIÓN PRIMARIA, SECUNDARIA Y EN EL PACIENTE CON DIABETES?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Se subdivide en tres preguntas más específicas:

Pregunta 8.1: ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria?

Pacientes	Pacientes en prevención primaria, sin diabetes ni eventos cardiovasculares previos
Intervención	Tratamiento con objetivo concreto de cifras de LDL
Comparación	Tratamiento sin objetivo concreto de cifras de LDL
Resultados	Reducción de eventos cardiovasculares (IAM fatal y no fatal, ictus, incidencia de cáncer, mortalidad por cáncer)
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

Pregunta 8.2: ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención secundaria?

Pacientes	Pacientes con enfermedad cardiovascular en prevención secundaria
Intervención	Tratamiento con objetivo concreto de cifras de LDL
Comparación	Tratamiento sin objetivo concreto de cifras de LDL
Resultados	Reducción de eventos cardiovasculares (IAM fatal y no fatal, ictus, incidencia de cáncer, mortalidad por cáncer)
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

Pregunta 8.3: ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en el paciente con diabetes?

Pacientes	Pacientes diabéticos sin eventos cardiovasculares previos
Intervención	Tratamiento con objetivo concreto de cifras de LDL
Comparación	Tratamiento sin objetivo concreto de cifras de LDL
Resultados	Reducción de eventos cardiovasculares (IAM fatal y no fatal, ictus, incidencia de cáncer, mortalidad por cáncer)
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA

2. Introducción.

En la versión anterior de la guía (1) no se establecieron cifras objetivo de c-LDL a alcanzar en prevención primaria ni en secundaria.

No se encontraron ECAs que comparasen la pauta de administración de dosis fijas de estatinas frente a dosis progresivas hasta alcanzar unas cifras objetivo de c-LDL, pero sí varias revisiones sistemáticas que valoraban la asociación entre el descenso de las cifras de c-LDL y el beneficio clínico de las estatinas. En estas revisiones se observaba que por cada mmol/L (39 mg/dL) que descendía el c-LDL se producía una reducción relativa del riesgo de eventos coronarios (IAM mortal y no mortal) del 25%.

En prevención primaria, no se encontró ningún estudio en pacientes diabéticos que demostrara un balance favorable entre los beneficios y riesgos de la utilización de dosis altas o asociaciones de fármacos para conseguir unas cifras objetivo de c-LDL.

Sin embargo, en la guía se indica que en personas con cardiopatía isquémica o con ictus previo en tratamiento con estatinas en las que no se han conseguido cifras de c-LDL menores de 100 mg/dl, se podría aumentar la dosis de estatinas después de informar 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
NICE 2008	No se recomienda una cifra objetivo para personas tratadas con estatinas en prevención primaria de CVD. En personas en tratamiento con estatinas para prevención secundaria (incluyendo diabetes), si no se ha llegado a un nivel de colesterol total menor de 4 mmol/litro o c-LDL menor de 2 mmol/litro (77 mg/dl), considerar el aumento de la dosis de simvastatina, o de otro fármaco con eficacia y coste similar, a 80 mg. Cualquier decisión de ofrecer un tratamiento más intensivo con estatinas debería tener en cuenta las preferencias, comorbilidades, "*multiple drug therapy*" y los beneficios y riesgos del tratamiento.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 2005 (MA)	No hay ensayos clínicos que evalúen el beneficio de reducir el nivel de colesterol en prevención primaria. Debido a la falta de evidencia, no se recomienda el uso de cifras objetivo para personas con alto riesgo de CVD.
NICE CG66 2008 (actualización enero 2011)	Aumentar la dosis de simvastatina, en cualquiera que tome simvastatina de acuerdo a las recomendaciones, a una dosis de 80 mg diaria excepto cuando el colesterol total está por debajo de 4.0 mmol/l (155mg/dl) o el nivel de colesterol de baja densidad está por debajo de 2.0 mmol/l (77mg/dl). Considerar intensificar la el tratamiento para disminuir el nivel de colesterol (con una estatina más efectiva o ezetimibe deacuerdo a las recomendaciones del NICE) si ya existe o se diagnostica enfermedad cardiovascular, o si hay un aumento de la tasa de excreción de albumina, para alcanzar un nivel total de colesterol por debajo de 4 mmol/litro (y HDL-c nos superior a 1,4 mmol/litro) o un	Baigent C, 2005 Vijan S, 2004	Comentario de los autores de la guía: Se revisó la evidencia y la experiencia clínica en el manejo del riesgo cardiovascular en la práctica clínica. Se reconoció la

	nivel de LDL-c menor de 2 mmol/litro.		prioridad de tratar de controlar el riesgo de forma coste-efectiva frente al tratamiento por cifras objetivo, pero también se señaló la utilidad práctica de las mediciones para valorar la respuesta al tratamiento y motivar a los pacientes diabéticos. Por último, la cuestión de coste-efectividad solo se pudo resolver en el contexto de las intervenciones utilizadas para modificar el perfil lipídico, y la evidencia en este área fue incluida en las recomendaciones sobre el uso de la estimación del riesgo cardiovascular, las estatinas y los fibratos.

Resumen GPC Base:

La guía del NICE (2) no recomienda el uso de cifras objetivo en prevención primaria. Para la prevención secundaria, y también para la prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con simvastatina, se considera una cifra objetivo de 77mg/dl.

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 necesita actualizar la búsqueda desde el 2007.

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	ECAs o Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	2007-2013
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, Rotaeche 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).

Tabla de estudios

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 2012	MA Objetivo: conocer el efecto de estatinas en personas de bajo riesgo.	n=134.537 personas (22 ECA) n=39.612 personas (5 ECA). 5 grupos según riesgo de evento CV mayor a 5 años: - <5%; - >5% a <10%; - >10% a<20%; - >20% a - 30%; - >30%). ECAs incluidos si: -antes de 2009 y datos antes de junio 2011. - ≥1000 participantes - Mínimo 2 años duración.	Estatinas vs placebo (n=134.537): 22 ECAs Más estatina vs Menos estatina (n=39.612): 5 ECAs	Variable principal: RR de eventos vasculares graves por reducción de 1,0mm/L del LDL-c en diferentes grupos de riesgo (RR 0,79, IC95% de 0,77 a 0,81 por reducción de 1mmol/L) Subanálisis según historia previa de enfermedad vascular: - Sin enfermedad vascular previa: RR 0,75 (de 0,70 a 0,80) - Con enfermedad vascular previa: RR 0,80 (de 0,77 a 0,82) Subanálisis según riesgo CV basal a 5 años (RR y IC 99%): - <5%: RR 0,62 (0,47-0,81) - >5% a <10%: RR 0,69 (0,60-0,79) - >10% a <20%: RR	En personas con un riesgo de evento cardiovascular a 5 años menor del 10%, la reducción de cada mmol/l de c-LDL produce una reducción absoluta de eventos cardiovasculares de 11 por 1000 en 5 años.	De los 24.790 pacientes con riesgo <5%, el 45% (11.212) eran del JUPITER, y 1756 (7%) de prevención secundaria o diabéticos. En el grupo de >5% a <10% (28.362), 4592 son de prevención secundaria. La variable principal es una variable compuesta. Tasa anual observada de eventos cardiovasculares mayores en grupo placebo de los grupos >5%, ≥5-

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				0,79 (0,74-0,85) - >20% a <30%: RR 0,81 (0,77-0,86) - >30%: RR 0,79 (0,74-0,84) En general: - Mortalidad vascular: RR 0.88 0.84-0,91 - Incidencia de cáncer: RR 1.00, 95% CI 0.96-1.04 - Mortalidad por cáncer: RR 0.99, 95% CI 0.93–1.06. En pacientes sin enfermedad vascular: - Mortalidad por todas las causas: RR 0,91 (0,85;0,97) - Mortalidad vascular: RR 0,85 (IC95%:0,77,0,95)		<10% y ≥10% a <20% es de 0,6%, 1,6%, y 3,4% (tasas control a 10 años bastante altas).
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 2010	MA Objetivo: valorar la seguridad y la eficacia de un tratamiento con estatinas	Criterio de inclusión de estudios: 1000 participantes en tratamiento de al menos 2 años de duración de régimen de	5 RCT (39.612 individuos, media de seguimiento 5,1 años) más estatinas vs menos estatinas 21 RCT (129.526 individuos) de estatinas vs control, media seguimiento	Variable principal: RR de eventos vasculares graves (muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal, revascularización e ictus cerebral) por reducción de 1,0mm/L	En este meta-análisis se concluye que mayores reducciones en el nivel de c-LDL produce mayores	Meta-análisis de datos individuales

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	más intenso para bajar el c-LDL.	estatinas de mayor a menor intensidad.	de 4,8 años	del LDL-c En general (RR, IC95%): - Eventos vasculares graves: RR 0.78 (0.76-0.80) - Mortalidad por todas las causas: RR 0.90 (0.87-0.93) No hay diferencias en mortalidad por cáncer o incidencia de cáncer. Sub-análisis para diabetes Riesgo de eventos vasculares graves: - Diabetes 1: RR 0.77 (0.58-1.01) - Diabetes 2: RR 0.80 (0.74-0.86) - Sin diabetes: RR 0.78 (0.75-0.81) Subanálisis según enfermedad vascular previa: - Con enfermedad coronaria previa: RR 0.79 (0.76-0.82) - Evento	reducciones de la incidencia de infartos, revascularizaciones y ictus isquémico. No hay evidencia de un umbral en el rango estudiado, lo que sugiere que la reducción de LDL-c de 2-3 mml/L reduciría el riesgo en un 40-50%.	

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				cardiovascular no coronario previo: RR 0.81 (0.71-0.92) - Ninguna: RR 0.75 (0.69-0.82) Reducción c-LDL en los grupos: - En estatinas vs control: reducción de 1,07 mmoll/L c-LDL - En más vs menos dosis de estatinas: reducción adicional de 0,51mmol/L de c-LDL, que se asocia a reducción del 15% más (IC 95% de 11 a 18) de eventos vasculares graves Por concentración c-LDL basal, el RR es similar en todos los grupos		
Taylor F, 2012	MA Objetivo: Valorar el efecto de las estatinas en personas sin	Hombres y mujeres de más de 18 años sin restricción en HDL total. Sólo se incluyen aquellos estudios con menos de un 10%	Estatinas vs Placebo o atención normal	Se miden: - Mortalidad por todas las causas - Enfermedad coronaria, fatal y no fatal, eventos cardiovasculares e	La evidencia apoya el beneficio de las estatinas en prevención primaria. Los metaanálisis de	Se trata de la actualización de la revisión Cochrane de 2011, en la que se cambia la conclusión en relación al

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	enfermedad cardiovascular previa	de la población con enfermedad cardiovascular previa. 56.934 participantes (18 ECAs)		ictus - Cambios en colesterol total - Revascularización - Efectos adversos - Calidad de vida - Costes En cuanto al colesterol, se obtiene una diferencia neta del nivel de c-LDL antes y después del tratamiento de -1mmol/L (IC 95% -1.16 a -0.85). Se encuentra alta heterogeneidad entre los estudios, probablemente por diferentes dosis y "reporting bias".	datos individuales proporcionan evidencia fuerte para apoyar su utilización en personas con bajo riesgo cardiovascular (riesgo menor al 1% por año). Se necesitan más análisis de coste-efectividad para valorar su utilización en grupos de bajo riesgo.	uso de estatinas en prevención primaria en pacientes con bajo riesgo.
Amarenco P, 2009 Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke	MA Objetivo: Resumir la relación entre los niveles de lípidos y el riesgo de ACVA y discutir la	165792 individuos de alto riesgo de ACVA	Se calcula el RR de ACVA (en general y específicamente en prevención primaria) por la reducción de un 10% del nivel de LDL-c y por cada mmol/L que se reduce el nivel de LDL-c. Se hizo análisis de sensibilidad excluyendo los datos de pacientes con	Por la reducción del 10% del nivel de LDL-c, el RR es de 7,5% (IC95% de 2,3% a 12,5%), y en prevención primaria, el RR es de 13,5% (de 7,7 a 18,8%) La reducción del riesgo de ACVA es del	La relación entre el colesterol total, el LDL-c y el riesgo de ACVA es inconsistente o débil. Sin embargo, la reducción del nivel de lípidos con estatinas es	

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
prevention.	evidencia sobre la disminución de las concentraciones de lípidos en pacientes que están en alto riesgo de ACVA o que ya han tenido un ACVA previo y el riesgo posterior. Finalmente, se sugieren posibles estudios en un futuro.		ACVA previo.	21,1% (IC95% de 6,3% a 33,5%) por cada mmol/L de reducción del nivel de LDL (39mg/dL), y en el caso de prevención primaria, la reducción del riesgo es del 35,9% (IC95% de 21,7% a 47,6%) por cada mmol/L de reducción del nivel de LDL-c.	efectiva en reducir el riesgo de ACVA inicial y recurrente. El análisis de 165 792 pacientes en ECAs con estatinas muestra una reducción consistente del riesgo del 18% (IC95% de 13% a 23%). Como este efecto se asocia con la reducción del nivel de LDL-c (cada reducción de 1 mmol/L el riesgo se reduce en un 21,1% [6,3–33,5], el siguiente paso sería valorar la efectividad y seguridad del tratamiento comparando el alcance de dos cifras objetivo (por ejm. menos de 2,6 mmol/L	

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
					(100mg/dL)y menos de 1,8 mmol/L (70 mg/dL)).	

Resumen de la evidencia.

No hay estudios que valoren la eficacia en reducir el riesgo de evento cardiovascular de un tratamiento para alcanzar cifras objetivo en prevención primaria ni en prevención secundaria de evento cardiovascular. Los únicos estudios que se han identificado son metaanálisis que calculan la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular por cada mmol que se reduce el nivel de LDL-c, tanto cuando se compara el tratamiento con estatinas frente a placebo como cuando se compara el tratamiento con estatinas a dosis bajas frente a dosis altas (3-6).

Además, no se conoce si hay diferencias en la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares entre los pacientes respondedores frente a los no respondedores en términos de redución del nivel de LDL-c.

Resultado de alertas bibliográficas

Se ha identificado la actualización de la Guía del *American College of Cardiology* sobre el tratamiento del colesterol sanguíneo para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos (7) en la que se da un giro a la estrategia de tratamiento, hasta ahora centrada en alcanzar determinados niveles objetivo de LDL-c, basándose en que: 1) los ECAs actuales no indican cuáles son las cifras objetivo que se deben alcanzar; 2) no se sabe cuál es la reducción adicional del riesgo obtenido por alcanzar una determinada cifra objetivo frente a otra y 3) no se han tenido en cuenta los potenciales efectos adversos de la utilización de tratamientos combinados para alcanzar dichos niveles objetivo.

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

Pregunta Nº 8.1: ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria?

Población: *Pacientes sin enfermedad cardiovascular*
Intervención*: Tratamiento con objetivo c-LDL*
Comparación*: Tratamiento sin objetivo c-LDL*
Perspectiva: *Clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Muy baja	No hay estudios que evalúen la eficacia de un tratamiento para alcanzar cifras objetivo en prevención primaria frente al tratamiento sin cifras objetivo. Sí existen metaanálisis que estudian la reducción del riesgo de eventos vasculares graves por cada mmol de reducción de c-LDL en pacientes tratados con estatinas.		
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios	No está demostrado que tratar por cifras objetivo a personas sin enfermedad cardiovascular sea eficaz.		

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierta Incierta		No se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo En desacuerdo		Aunque no tenemos estudios, se supone que el coste del tratamiento según cifras objetivo será mayor, dado que se intensificará el tratmiento en personas que no los hayan alcanzado.

Balance de las consecuencias:	
Tratamiento con objetivo de c-LDL vs Tratamiento sin objetivo de c-LDL	Las consecuencias no deseadas superan las consecuencias deseadas.
Recomendación:	
Tratamiento con objetivo de c-LDL vs Tratamiento sin objetivo de c-LDL	**No se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de LDL-c para la prevención primaria de eventos cardiovasculares.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

No se han encontrado estudios que cambien las recomendaciones que ya se hicieron en la guía del 2008.

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios que evalúen la eficacia en prevenir eventos cardiovasculares en prevención primaria mediante cualquier intervención terapéutica para alcanzar determinadas cifras objetivo de LDL-c.

Pregunta Nº 8.2: ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención secundaria?

Población: *Pacientes con enfermedad cardiovascular*
Intervención*: Tratamiento con objetivo de c-LDL*
Comparación*: Tratamiento sin objetivo de c-LDL*
Perspectiva: *Clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Evidencia no identificada	No hay estudios que valoren la eficacia de un tratamiento para alcanzar cifras objetivo en prevención secundaria, sólo metaanálisis de ensayos que comparan dosis bajas con altas de estatinas y estudian la reducción del riesgo por cada mmol de reducción del c-LDL.		
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios	Guiar el tratamiento de pacientes en prevención secundaria por niveles objetivo llevaría a aumentar la dosis de estatinas e incluso a utilizar otros tratamientos en combinación con las estatinas en aquellos pacientes que no consigan alcanzar dichas cifras, con el posible aumento de efectos adversos producidos por estos tratamientos.		

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierta Incierta		No se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo En desacuerdo		Se supone que el coste de tratar según cifras objetivo será mayor, dado que se intensificará el tratamiento en personas que no los hayan alcanzado (un alto porcentaje de los pacientes de los ECAs no los alcanzan).

Balance de las consecuencias:	
Tratamiento con objetivo de c-LDL vs Tratamiento sin objetivo de c-LDL	Las consecuencias no deseadas superan las consecuencias deseadas.
Recomendación:	
Tratamiento con objetivo de c-LDL vs Tratamiento sin objetivo de c-LDL	**No se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de LDL-c para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

No se han encontrado estudios que cambien las recomendaciones que ya se hicieron en la guía del 2008.

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios que evalúen la eficacia en prevenir eventos cardiovasculares en prevención secundaria mediante el tratamiento con estatinas para alcanzar determinadas cifras objetivo frente al tratamiento a dosis fijas de estatinas.

Pregunta Nº 8.3: ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en el paciente con diabetes?

Población: *Pacientes con diabetes y sin enfermedad cardiovascular*
Intervención*: Tratamiento con objetivo de c-LDL*
Comparación*: Tratamiento sin objetivo de c-LDL*
Perspectiva: *Clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Evidencia no identificada	No hay estudios que valoren la eficacia del tratamiento con cifras objetivo de c-LDL en pacientes diabéticos. Sólo se han encontrado análisis de subgrupos en metaanálisis sobre el efecto de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares que: 1) o no calculan el riesgo cardiovascular previo de los pacientes diabéticos o 2) mezclan diabéticos en prevención primaria y secundaria	.	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios	Guiar el tratamiento de pacientes con diabetes en prevención primaria por niveles objetivo llevaría a aumentar la dosis de estatinas e incluso a utilizar otros tratamientos en combinación con las estatinas en aquellos pacientes que no consigan alcanzar dichas cifras, con el posible aumento de efectos adversos producidos por estos tratamientos.		

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierta Incierta		No se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo En desacuerdo		Se supone que el coste de tratar según cifras objetivo será mayor, dado que se intensificará el tratamiento en personas que no hayan alcanzado niveles objetivo.

Balance de las consecuencias:	
Tratamiento con objetivo de c-LDL vs Tratamiento sin objetivo de c-LDL	Las consecuencias no deseadas superan las consecuencias deseadas.
Recomendación:	
Tratamiento con objetivo de c-LDL vs Tratamiento sin objetivo de c-LDL	**No se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

No se recomienda el tratamiento por niveles objetivo de LDL-c para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

No se han encontrado estudios que cambien las recomendaciones que ya se hicieron en la guía del 2008

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios que evalúen la eficacia en prevenir eventos cardiovasculares en prevención primaria de pacientes con diabetes mediante el tratamiento con estatinas para alcanzar determinadas cifras objetivo frente al tratamiento a dosis fijas de estatinas.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	RS: 1. exp Cardiovascular Diseases/ 2. exp Cholesterol, LDL/ 3. exp Lipoproteins, LDL/ 4. exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ 5. 2 or 3 6. 1 and 4 and 5 7. limit 6 to (yr="2007 -Current" and "reviews (maximizes specificity)") ECAs: 1. exp Cardiovascular Diseases/ 2. exp Cholesterol, LDL/ 3. exp Lipoproteins, LDL/ 4. exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ 5. 2 or 3 6. 1 and 4 and 5 7. limit 6 to (yr="2007 -Current" and randomized controlled trial and "therapy (maximizes sensitivity)")	Enero 2007-Septiembre 2013
Embase (Ovid)	RS: 1. exp cardiovascular disease/ 2. exp low density lipoprotein cholesterol/ 3. ldl cholesterol.mp. 4. exp hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor/ 5. 2 or 3 6. 1 and 4 and 5 7. limit 6 to ("systematic review" and yr="2007 -Current") ECAs 1. exp cardiovascular disease/ 2. exp low density lipoprotein cholesterol/ 3. ldl cholesterol.mp. 4. exp hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor/ 5. 2 or 3 6. 1 and 4 and 5 7. limit 6 to (randomized controlled trial and "therapy (maximizes sensitivity)" and yr="2007 -Current")	Enero 2007-Septiembre 2013

Cochrane (Ovid)	1.low density lipoprotein cholesterol.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] 2.(cholesterol, LDL or LDL, cholesterol or lipoproteins, LDL cholesterol).mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] 3.1 or 2 4.cardiovascular disease.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] 5.3 and 4 6.(statin* or atorvastatin or simvastatin or fluvstatin or fluindostatin or rosuvastatin).mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct, sh, hw] 7.3 and 4 and 6	Enero 2007-Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Brugts 2009	Sí
Taylor 2013	Sí
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 2012	Si
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 2010	Sí
Nicholls 2010	Sí
Amarenco 2009	No
Ridker 2008	Sí

Anexo III. Bibliografía.

(1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia 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, Bhala 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) 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.

(5) 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.

(6) Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. 2009;8:453-63.

(7) Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 12
¿SON EFECTIVOS LOS CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA QUE AFECTAN AL PERFIL LIPÍDICO EN LA REDUCCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Población general con y sin enfermedad cardiovascular
Intervención	Estilos de vida saludables (dieta, ejercicio físico, pérdida de peso, cesación consumo tabaco)
Comparación	No adoptar ninguna medida aceptadas como saludables
Resultados	Morbimortalidad cardiovascular
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de ECA o cohortes, Ensayos clínicos, estudios observacionales

2. Introducción.

Las recomendaciones de la anterior versión de la guía respecto a los cambios en el estilo de vida son las siguientes:

Dieta

Se recomienda aconsejar el patrón dietético mediterráneo (dieta y ejercicio físico) a la población en general y a los individuos que han tenido un evento coronario **(Grado B).**

Este consejo debería ser realizado fundamentalmente en las consultas de enfermería **(Grado C).**

Deben de realizarse esfuerzos dirigidos a la promoción del consumo diario de fruta y verdura **(Grado B).**

Alcohol

Se recomienda aconsejar a la población general y a los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular que continúen con el consumo de alcohol, si previamente presentaban un patrón de consumo de alcohol de bajo riesgo **(Grado C).**

El nivel de consumo de alcohol recomendable no debe superar las 2 unidades/día de alcohol en los varones y 1 unidad/día en las mujeres **(Grado C).**

La información sobre los efectos beneficiosos del alcohol debe de ir acompañada de una clara explicación de las cantidades de alcohol que equivalen a una unidad de alcohol y de los efectos perjudiciales del consumo excesivo **(Consenso).**

Actividad física y pérdida de peso

En población general se recomienda la realización de ejercicio de intensidad aeróbica como andar, correr, nadar con una intensidad moderada por lo menos durante 30 minutos durante 5 días a la semana, o si se realiza con una intensidad alta por lo menos 20 minutos durante 3 días **(Grado B).**

En individuos con sobrepeso u obesidad se recomienda disminuir la ingesta calórica y aumentar la actividad física **(Grado C).**

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	Se debería aconsejar a la población de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular el consumo de una dieta en la cual el consumo de grasa sea del 30% o menor del total del consumo total de energía, con grasas saturadas 10% o menor del consumo total, consumo de colesterol menor de 300 mg/día, y en lo posible las grasas saturadas se sustituyan por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas. Se debería aconsejar a la población de alto riesgo o con enfermedad CV el consumo como mínimo de 5 porciones de fruta y vegetales por día. Se debería aconsejar a la población de alto riesgo o con ECV el consumo de 2 porciones de pescado a la semana como mínimo, incluyendo una porción de pescado graso. Se debería recomendar a la población de alto riesgo o con ECV hacer 30 minutos de actividad física al día, de al menos moderada intensidad, al menos 5 días a la semana. Se debería aconsejar a la población de alto riesgo o con ECV que tienen sobrepeso u obesidad trabajar para conseguir y mantener un peso saludable. Se debe limitar el consumo de alcohol en hombres a 3-4 unidades al día. Para mujeres debe limitarse a 2-3 unidades al día. Las personas deben evitar el consumo excesivo de alcohol. Se debe aconsejar la cesación del consumo de tabaco a todos los fumadores.	Wood, D., Wray, R., Poulter, N. et al , 2005 Burr, M. L., shfield, Watt, P. A., Dunstan, F. D. et al , 2003)	Otros documentos en los que basan sus recomendaciones: Department of Health (2004). At least five a week: evidence on the impact of physical activity and its relationship to health. A report from the Chief Medical Officer. London: Department of Health. The NICE public health intervention guidance no. 2 ‘Four commonlyused methods to increase physical activity: brief interventions inprimary care, exercise referral schemes, pedometers and communitybase dexercise programmes for walking and cycling’ (National Institutefor Health and Clinical Excellence, 2006) NICE guideline: Obesity: the prevention, identification, assessment and management ofoverweight and obesity in adults and

			children CG43 (2006) Brief interventions and referral for smoking cessation in primary care and other settings PHI001, (2006)

Resumen GPC Base:

La guía NICE recomienda una dieta baja en grasas totales y grasas saturadas, el consumo diario de frutas y vegetales, la reducción del peso, la realización de ejercicio físico y el consumo bajo de alcohol.

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** (Para ejercicio físico, alcohol y obesidad)	

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	ECAs 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, Rotaeche 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).

Tabla de estudios

Comparación 1: Dieta Mediterránea vs. Consejo Dieta Baja en Grasa

Bibliografía: Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós et al for the PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. N Engl J Med. 2013.DOI: 10.1056/NEJMoa1200303.

Comparación 1A: Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva frente a dieta baja en grasa

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 cardiovascular, IAM e ictus (variable combinada) (seguimiento medio de 4,8 años)												
1	ECA	serio[1, 2, 3]	no seria	no seria[4]	no seria	no seria	96/2.543 (3,8%)	109/2.450 (4,4%)	HR 0,70 (0,54 a 0,92)	8,1 eventos (de 6,6 a 9,9) por 1.000 personas-año	□□□□ MODERADA	CRITICA

[1] ser abierto para los participantes e investigadores que hacen el seguimiento; [2] menos cuidados al grupo de control hasta que se igualó a mitad del ensayo, sin poder descartar sesgo en contra del control (aunque no se mostró interacción antes frente a después); [3] más pérdidas en el control, sin poder descartar sesgo a favor del control; [4] los participantes en el estudio procedían de países mediterráneos y tenían alto riesgo cardiovascular por lo que los resultados la aplicabilidad de los resultados se limita a este grupo de pacientes.

Comparación 1B: Dieta Mediterránea suplementada con frutos secos frente a Dieta Baja en Grasa

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 cardiovascular, IAM e ictus (variable combinada) (seguimiento medio de 4,8 años)												
1	ECA	serio[1, 2, 3]	no seria	no seria[4]	no seria	no seria	83/2.543 (3,4%)	109/2.450	HR 0,72 (0,54 a 0,96)	8,0 eventos (de 6,4 a 9,9) por 1.000 personas-año	□□□□ MODERADA	CRITICA

[1] ser abierto para los participantes e investigadores que hacen el seguimiento; [2] menos cuidados al grupo de control hasta que se igualó a mitad del ensayo, sin poder descartar sesgo en contra del control (aunque no se mostró interacción antes frente a después); [3] más pérdidas en el control, sin poder descartar sesgo a favor del control; [4] los participantes en el estudio procedían de países mediterráneos y tenían alto riesgo cardiovascular por lo que los resultados la aplicabilidad de los resultados se limita a este grupo de pacientes.

Comparación 2: Realización de actividad física en tiempo libre vs. Realización actividad física de baja intensidad o No realización de actividad física en tiempo libre

Bibliografía: Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008 Jun;15(3):247-57.

Comparación 2A: Realización de actividad física de intensidad alta en tiempo libre vs. Realización actividad física de intensidad baja o No realización de actividad física en tiempo libre

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: Eventos cardio-coronarios (seguimiento de 4 a 25 años)												
22*	Estudios de cohortes	seria[1]	No seria[2]	no seria	no seria	no seria	513.472 individuos totales		RR 0,73 (de 0,66 a 0,80)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA

*4 de los estudios analizan de forma diferenciada la cohorte de hombres y la de mujeres.
[1]pueden existir factores de confusión como los hábitos dietéticos más saludables de las personas que hacen ejercicio físico; los métodos de determinación de tipo de actividad física varía entre los estudios
[2] I^2=73.2%. La exclusión del estudio que contribuyó sustancialmente a la heterogeneidad de los resultados, no cambió la protección encontrada frente a la EC (RR 0,78; 0,74-0,82) (I2=15,8%).

Comparación 2B: Realización de actividad física de nivel moderado en tiempo libre vs. Realización de actividad física de baja intensidad o No realización de actividad física en tiempo libre

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: Eventos cardio-coronarios (seguimiento de 4 a 25 años)												
22*	Estudios de cohortes	seria[1]	No seria[2]	no seria	no seria	no seria	513.472 individuos totales		RR 0,88 (de 0,83 a 0,93)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA

*4 de los estudios analizan de forma diferenciada la cohorte de hombres y la de mujeres.

[1]pueden existir factores de confusión como los hábitos dietéticos más saludables de las personas que hacen ejercicio físico; los métodos de determinación de tipo de actividad física varía entre los estudios

[2] I^2=73.2%. La exclusión del estudio que contribuyó sustancialmente a la heterogeneidad de los resultados, no cambió la protección encontrada frente a la EC (RR 0,78; 0,74-0,82) (I2=15,8%).

Comparación 3: Consumo de alcohol vs. No consumo de alcohol

Bibliografía: 8. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA.Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2011;342:d671.

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 por enfermedad cardiovascular (seguimiento de 4 a 23 años)												
21	Estudios de cohortes	Serio[1]	No seria[2]	No	No	No	1.184.956 participantes totales		RR 0,75 (0,70 a 0,80)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace2: Enfermedad cardio-coronaria (IAM, angina, isquemia cardiaca o revascularización coronaria fatales o no fatales) (seguimiento de 3,4 a 22 años)												
29	Estudios de cohortes	Serio[1]	No seria[3]	No	No	No	549.504 participantes totales		RR 0,71 (0,66 a 0,77)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace3: Mortalidad por enfermedad cardio-coronaria (seguimiento de 3,8 a 24 años)												
31	Estudios de cohortes	Serio[1]	No seria[4]	No	No	No	1.925.106 participantes totales		RR 0,75 (0,68 a 0,81)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace4: Ictus (eventos isquémicos o hemorrágicos) (seguimiento de 2,5 a 18 años)												
17	Estudios de cohortes	Serio[1]	Seria[5]	No	No	No	458.811 participantes totales		RR 0,98 (0,91 a 1,06)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace5: Mortalidad por ictus (seguimiento de 5,5 a 35 años)												
10	Estudios de cohortes	Serio[1]	Seria[6]	No	No	No	723.571 participantes totales		RR 1,06 (0,91 a 1,23)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace6: Mortalidad total (seguimiento de 4 a 35 años)												
31	Estudios de cohortes	Serio[1]	Seria[7]	No	No	No	-		RR 0,87 (0,83 a 0,92)	-	□□□□ BAJA	CRITICA

[1]En general, la calidad de los estudios varía, el tiempo de seguimiento de algunos estudios es limitado o con limitado ajuste por los factores de confusión. Sólo un número limitado de estudios detallan riesgos específicos estimados para diferentes tipos de bebidas;
[2]No heterogeneidad visual en forest plot a pesar de existir heterogeneidad estadística (I^2=72,2%)
[3]No heterogeneidad visual en forest plot a pesar de existir heterogeneidad estadística (I^2=60,6%)
[4]No heterogeneidad visual en forest plot a pesar de existir heterogeneidad estadística (I^2=87,5%)
[5]Heterogneidad estadística (I^2=53,1%)
[6]Heterogeneidad estadística (I2=73,1%)
[7]Heterogeneidad estadística (I2=68,0%)

Comparación 4: Pérdida de peso intencional vs. Pérdida mínima o no pérdida de peso (valorada por dieta y cambios de estilo vida)

Bibliografía: 21. Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. Nutrition Research Reviews (2009), 22, 93–108.

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 (en participantes totales)												
12	Estudios de cohortes	Serios[1]	Seria[2]	No	No	Si	31.252 participantes totales		RR 1,01 (0,93 a 1,09)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace1: Mortalidad total (en participantes sanos)												
8	Estudios de cohortes	Serios[1]	Seria[2]	No	No	Si	21.902 participantes totales		RR 1,11 (1,00 a 1,22)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace1: Mortalidad total (en participantes no sanos)												
4	Estudios de cohortes	Serios[1]	Seria[2]	No	No	Si	9.350 participantes totales		RR 0,87 (0,77 a 0,99)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA

[1]Sesgo de idioma; datos extraídos de sólo dos bases de datos; ninguno de los estudios daba la información sobre el método utilizado para perder peso; generalmente el peso se determinó retrospectivamente y subjetivamente; hay gran variabilidad en la forma de ajuste por los factores de confusión de los distintos estudios

[2]Los resultados del metaanálisis se presentan según modelo de efectos aleatorios, dando por hecho que hay heterogeneidad

Resumen de la evidencia.

Dieta en la prevención de la enfermedad cardiovascular

La dieta mediterránea se puede considerar como un perfil dietético caracterizado por un alto consumo de fruta, verduras, legumbres, carbohidratos complejos, consumo moderado de pescado, con una cantidad moderada-baja de vino durante las comidas, siendo el aceite de oliva la principal fuente de grasa.

Una revisión sistemática reciente (1) que incluyó estudios de cohortes y ECA con el objetivo de investigar la relación de diferentes alimentos y patrones dietéticos con la enfermedad coronaria, observó una fuerte evidencia de asociación entre el consumo de vegetales, nueces, ácidos grasos monoinsaturados, dieta mediterránea [(RR 0,63 (0,53-0,72)]y patrones de alta calidad dietética (alto contenido de vegetales, fruta, legumbres, cereales integrales, pescado) [RR 0,63 (0,45-0,81)] y un menor riesgo de enfermedad coronaria.

Un metaanálisis de estudios prospectivos (2) publicado en 2010 encontró una asociación entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea y reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas (RR=0,92; IC95%:0,90-0,94), reducción de la mortalidad cardiovascular (RR 0,90; IC95% 0,87-0,93) y reducción en la incidencia de enfermedades neoplásicas.

El estudio PREDIMED (3) se realizó en 7.447 sujetos de alto riesgo cardiovascular sin antecedentes de enfermedad cardiovascular con el objetivo de evaluar la eficacia de 2 dietas mediterráneas, una suplementada con aceite de oliva virgen y la otra con frutos secos, utilizando como grupo control una dieta baja en grasas. En este estudio se observó reducción de la tasa de eventos cardiovasculares mayores (IM, ictus, o muerte cardiovascular), con un RR 0,70 (0,54-0,92) en los participantes del grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra de en comparación con el grupo control (consejo para reducir grasas en la dieta). El RR del grupo de dieta mediterránea suplementada con frutos secos (nueces, avellanas y cacahuetes) fue de 0,72 (0,54-0,96) en comparación con el grupo control. La reducción de los eventos cardiovasculares se produjo fundamentalmente a expensas de los ictus.

En términos relativos esto supone una reducción del 30% de eventos cardiovasculares a favor de la dieta mediterránea.

Una revisión Cochrane (4) de este año se dirigió determinar la efectividad de un patrón de dieta mediterráneo en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. De los ECA incluidos en esta revisión sistemática sólo uno tenía como variables de resultado eventos clínicos (el estudio WHI). Basándose en los resultados de estudio no se encontró ningún beneficio en reducción de eventos coronarios, ictus, revascularización ni eventos cardiovasculares totales. Este estudio no es un estudio que se describiera como una dieta de estilo mediterráneo. Se incluyó porque cumplía 2 de los criterios de inclusión en la definición de dieta mediterránea (aumento del consumo de frutas y vegetales y consumo de trigo y cereales). El resto de los ECA incluidos estaban dirigidos a investigar el efecto de la dieta mediterránea sobre diversos factores de riesgo (lípidos sanguíneos, tensión arterial e incidencia de diabetes). Esta revisión no incluye el estudio PREDIMED.

Teniendo en cuenta los últimos estudios, y como ya se indicaba en la anterior edición de la guía, la dieta mediterránea, culturalmente propia, más fácil de seguir en personas sanas y/o en aquellas que han tenido un episodio de cardiopatía isquémica, es la dieta más aconsejable en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Ejercicio físico

A lo largo de las últimas décadas varios estudios epidemiológicos realizados en varias poblaciones han observado un efecto protector de la actividad física. Contrariamente, la inactividad física se ha visto asociada a una variedad de enfermedades.

Desde la anterior versión de la guía han sido varios los meta-análisis de estudios de cohortes que se han publicado con el objetivo de estudiar la asociación entre el ejercicio y la enfermedad cardiovascular.

En el metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos de H. Zheg (5), que incluyó una población de 295.177 personas se observó que un incremento de aproximadamente 30 minutos caminando a paso normal al día durante 5 días a la semana se asoció con un 19% (14-23%) reducción en el riesgo de EC.

En este mismo sentido, el metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos de F. Sofi (6) y col. que incluyó una población de 513.472 personas, con un periodo de seguimiento que varió entre 4 y 25 años, observó que los individuos que realizaron un alto nivel de actividad física en su tiempo libre (AVTL) obtuvieron una significativa reducción del riesgo de enfermedad coronaria (RR 0,73; 0,66-0,80). Aunque la heterogeneidad entre los estudios fue alta (I^2=73,2%), la exclusión del estudio que contribuyó sustancialmente a la heterogeneidad de los resultados, no cambió la protección encontrada frente a la EC (RR 0,78; 0,74-0,82) (I^2=15,8%).

Una protección similar se obtuvo en los individuos que realizaron un moderado nivel de AVTL (RR 0,88; 0,83-0,93).

En el metaanálisis de Sattelmair (7), publicado en 2011, con el objetivo de cuantificar la relación dosis-respuesta entre la actividad física y el riesgo de enfermedad coronaria, se encontró que los individuos que realizan el equivalente a 150 minutos/semana de actividad física en su tiempo libre tienen un 14% menos riesgo de EC (RR 0,86; 0,77-0,96) comparados con aquellos que no lo realizan. Aquellos con una actividad física equivalente a 300 minutos/semana realizada en su tiempo libre tienen un 20% menos riesgo de EC (RR 0,80; 0,74-0,88). A niveles altos de actividad física se observó modestos incrementos de reducción del riesgo.

También observaron que la mujer obtiene mayores reducciones del riesgo de EC que los hombres al mismo nivel de ejercicio (RR 0.67; 0,61-0,74).

En el documento sobre Actividad Física para la Salud y reducción del sedentarismo del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (101), se aconseja en población adulta realizar como mínimo 150 minutos de actividad física moderada a la semana o bien 75 minutos de actividad vigorosa o una combinación de ambas, añadiendo al menos 2 días a la semana actividades de fortalecimiento muscular. Se indica que se obtienen mayores beneficios si la actividad física se realiza durante 300 minutos de actividad física moderada o 150 minutos de actividad vigorosa o una combinación equivalente.

Alcohol

El consumo de bajo riesgo de alcohol se ha asociado a un efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la evidencia actualmente disponible se basa en estudios observacionales que han dado lugar a un continuo debate sobre las limitaciones metodológicas de los mismos, sobre todo en lo relacionado a cuestiones como la valoración de la exposición, elección del grupo de comparación, factores de confusión y ajuste por factores de riesgo para la cardiopatía isquémica.

La revisión sistemática y metaanálisis de Ronksley (8), publicado en 2011, y que incluyó 84 estudios, apunta en este mismo sentido. Este metaanálisis tuvo como objetivo analizar el efecto del consumo de alcohol sobre múltiples resultados cardiovasculares (mortalidad cardiovascular, mortalidad coronaria, eventos coronarios, mortalidad por ictus y mortalidad total). El seguimiento de las cohortes varió entre los 2,5 y 35 años. En los resultados de este metaanálisis el consumo de bajo riesgo de alcohol se asoció con una reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular (RR 0,75; 0,70-0,80) de eventos coronarios, mortalidad coronaria (RR 0,75 (0,68-0,81) y mortalidad total (RR 0,87 (0,83-0,92). No se encontró asociación entre el consumo de bajo riesgo de alcohol y disminución del riesgo de incidencia ni mortalidad por ictus. Sin embargo, la alta heterogeneidad estadística, que los autores consideran probablemente debida al gran número de participantes (más de 1 millón), aconseja tomar los resultados con precaución.

En este estudio, el análisis dosis-respuesta mostró que el consumo de 2,5-14,9 gramos de alcohol al día tenía un efecto protector para las cinco variables analizadas comparado con el no consumo. Los consumidores de cantidades mayores de alcohol pueden tener más riesgo. Específicamente, aquellos que consumen > 60 gramos/día tenían un mayor riesgo de incidencia de ictus comparado con los abstemios (RR 1,62; 1,32-1,98).

En un metaanálisis más reciente (9), que realizó, además de un análisis categorial, un análisis de la relación dosis-respuesta continua entre el consumo de alcohol y la cardiopatía isquémica, se observó que la función de riesgo sigue una curva en J con un nadir (el menor riesgo de enfermedad isquémica cardiaca) en 31 g/día para el hombre y 11 g/día para la mujer para la mortalidad por cardiopatía isquémica, desapareciendo este efecto protector por encima de 63 g/día en el hombre y 14 g/día para la mujer. En el metaanálisis categorial se detectó una asociación cardioprotectora estadísticamente significativa para 3 bebidas estándar/día (RR=0,78; 0,63-0,97), pero no para 1 o 2 bebidas de consumo medio de alcohol/día. En el caso de las mujeres, se encontró una asociación solo hasta 1 bebida estándar de media para mortalidad (RR 0,84; 0,74-0,96), y hasta 2 bebidas para la morbilidad por enfermedad isquémica miocárdica (RR 0,61; 0,38-0,99).

En este metaanálisis, como ya ocurrió en el anterior, la heterogeneidad fue sustancial en la mayoría de los estudios y en todos los modelos de curva dosis-respuesta continua y en la mayoría de los modelos categoriales.

Este efecto protector del consumo de bajo riesgo de alcohol desaparece cuando se consume de forma ocasional una gran ingesta de alcohol (>60 gr de alcohol puro o >5 bebidas por ocasión como mínimo

mensualmente), con un riesgo relativo de 1,45 (1,25-1,70) para la cardiopatía isquémica, según los resultados de un metaanálisis de estudios de cohortes y casos-control (10).

Estos resultados concuerdan con los obtenidos de otro metaanálisis reciente (11), cuyo objetivo fue conocer la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de ictus. La relación dosis-respuesta para el ictus isquémico muestra una relación curvilínea, con un efecto protector del alcohol con consumos de bajo riesgo de alcohol. En el caso del hombre, consumos <35 gr/día se asoció con una disminución del riesgo de mortalidad por ictus isquémico (RR de 0,86 (0,81-0,93). En el caso de las mujeres, el menor riesgo de mortalidad se observó con consumos menores de 12 gr/día. Consumos excesivos aumentan el riesgo de mortalidad (RR 5,61 para consumos de 12 unidades/día). (mortalidad por ictus hemorrágico RR 1,94 en hombres y 4,50 en el caso de mujeres). En el caso del ictus hemorrágico, existe una asociación positiva entre el consumo excesivo y riesgo de mortalidad por ictus hemorrágico.

Este efecto beneficioso con consumo de bajo riesgo de alcohol, también parece observarse en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, según los resultados del metaanálisis de Costanzo et al (12) publicado en el 2010. La relación entre la mortalidad cardiovascular y el consumo de alcohol mostró un curva en J, con un efecto protector que fue mayor en el rango de 5 a 10 g/día y todavía fue significativo hasta un consumo de 26 gr/día.

En el metaanálisis de estudios de cohortes y casos-control de los mismos autores (13), publicado en el 2011 para investigar la relación entre el consumo de vino, cerveza o bebidas espirituosas y el riesgo de eventos vasculares, confirmó la relación en forma de J entre el consumo de vino y el riesgo vascular, con una mayor protección con el consumo de 21 gr/día de alcohol. Esta misma relación se observó para el consumo de cerveza. Sin embargo, no se encontró esta relación en forma de J para el consumo de bebidas espirituosas.

Obesidad y enfermedad cardiovascular

En la anterior versión de la guía se afirmaba que la obesidad es un factor de riesgo que produce un incremento del riesgo de enfermedad coronaria. Estudios publicados posteriormente han vuelto a observar esta asociación de la obesidad con la enfermedad cardiovascular.

En un análisis de 57 estudios prospectivos realizados en Europa Occidental y Norteamérica (14), la mortalidad más baja se observó entre 22,5 y 25 kg/m2 de IMC. Por encima de este rango, cada 5kg/m2 de aumento del IMC se asoció de media con un 30% mayor de mortalidad total (HR 1,29; 1,27-1,32), siendo la mortalidad cardiovascular la causa más frecuente. En el rango de IMC superior (25-50 kg / m²), cada 5 kg / m² mayor, el IMC se asoció con aproximadamente 40% mayor mortalidad por enfermedad isquémica del corazón, un 40% de mayor mortalidad por el ictus, y la misma magnitud por mortalidad cardiovascular en su conjunto. Para la enfermedad coronaria, la magnitud de la asociación positiva con el IMC en este estudio se puede explicar en gran parte por la tensión arterial, las lipoproteínas y la diabetes.

Esta asociación de la obesidad con la enfermedad cardiovascular y la diabetes se observó también en otro metaanálisis de estudios prospectivos que identificó la comorbilidad asociada a la obesidad (15).

Esta asociación de la obesidad con la enfermedad cardiovascular puede estar mediada por otros factores

de riesgo que se asocian de forma positiva con la obesidad, como se observó en el estudio del Prospective studies Collaboration, donde no se hace un ajuste por tensión arterial, lípidos sanguíneos ni diabetes, por considerarlos mecanismos mediante los que el IMC afecta a la mortalidad vascular.

Con el fin de dilucidar esta incertidumbre, Wormser y col (16) realizaron un metaanálisis de 58 estudios prospectivos. En el análisis ajustado solamente por edad, sexo y consumo de tabaco, el IMC > 20 kg/m2 se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (HR 1,23; 1,17–1,29, con una alta heterogeneidad). Un nuevo ajuste por PA, historia de diabetes y colesterol total y HDL, el HR se reduce sustancialmente (HR 1,07; 1,03-1,11). El HR fue similar tras ajustar adicionalmente por consumo de alcohol, tabaco o estatus socioeconómico.

En un metaanálisis de 97 estudios prospectivos (17) recientemente publicado, que incluye a más de 2,88 millones de personas con el objetivo de evaluar la asociación entre obesidad y mortalidad total, se observó un aumento del riesgo de mortalidad total en los personas con un IMC>30 kg/m2 (HR 1,18;1,12-1,25). En el análisis por grados de obesidad, no se observó aumento en el riesgo de mortalidad total en el grado 1 (IMC 30-<35) (HR 0,97;0,91-0,06) en comparación con el peso considerado adecuado (IMC 18,5-<25). En los pacientes con un IMC>35 el HR fue de 1,29 (1,18-1,41). Sin embargo, en el grupo de sobrepeso (25-<30) se observó una disminución de la mortalidad total (HR 0,94; 0,91-0,96). En el análisis de los resultados se observó una alta heterogeneidad entre los estudios, que compromete el resultado del metaanálisis. Para disminuir la alta heterogeneidad entre los estudios, excluyen los estudios necesarios para reducir el valor de I^2 por debajo del 25%, sin que los resultados cambien sustancialmente.

En el análisis de sensibilidad para la categoría de sobrepeso incluyen el estudio de Berrington y col (18) publicado en el 2010 que incluye 19 estudios prospectivos que abarcan una población de 1,46 millones de personas, y que observó que la tasa estandarizada por edad de la mortalidad por cualquier causa fue menor entre los participantes con un IMC de 22,5 a 24,9. En comparación con este grupo de referencia, las razones de riesgo se incrementaron progresivamente con los niveles más altos y más bajos de IMC. La inclusión de este estudio, sin embargo, no cambio el HR obtenido en el metaanálisis para el sobrepeso.

A pesar de que la obesidad parece estar asociada a un mayor riesgo de mortalidad, no está claro que la pérdida voluntaria de peso produzca un beneficio sobre el aumento de la supervivencia en personas obesas.

Varias revisiones narrativas de estudios de cohortes (19;20) encontraron resultados contradictorios en los estudios analizados. Mientras algunos encontraron disminución de la mortalidad mediante la pérdida intencional de peso en personas obesas, otros encontraron un aumento de la misma.

La revisión sistemática y metaanálisis de Harrington y col publicada en 2009 (21), observó que la pérdida de peso intencional tiene un efecto neutral en la mortalidad total (RR 1,01; 0,93-1,09). Sin embargo, la pérdida de peso intencional tiene un pequeño efecto beneficioso en pacientes clasificados como enfermos (RR 0,87; 0,77-0,99), especialmente obesos con mala salud (con factores de riesgo) (RR 0,84; 073-0,97), pero parece estar asociado con un ligero aumento de la mortalidad en personas sanas cuyo

IMC está dentro de la normalidad o sobrepeso (RR 1,09; 1,02-1,1). A pesar de la heterogeneidad presente no se hace un análisis de las causas de la misma.

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

Pregunta Nº 12: ¿Son efectivos los cambios en el estilo de vida que afectan al perfil lipídico en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria?

C1: Dieta mediterránea vs. Dieta baja en grasa
C1A: Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva vs. Dieta baja en grasa
C1B: Dieta mediterránea suplementada con frutos secos vs. Dieta baja en grasa
C2: Realización de actividad física en tiempo libre vs. No realización de actividad física en tiempo libre
C2A: Realización de actividad física de alto nivel en tiempo libre vs. Realización actividad física baja o No realización de actividad física en tiempo libre
C2B: Realización de actividad física de nivel moderado en tiempo libre vs. Realización actividad física baja o No realización de actividad física en tiempo libre
C3: Consumo de alcohol vs. No consumo de alcohol
C4: Pérdida de peso intencional vs. Pérdida mínima o no pérdida de peso

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr>
<td>CALIDAD</td>
<td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td>
<td>
C1A Mo
C1B Mo
C2A Mo
C2B Mo
C3 B
C4 MB

A: Alta,
Mo: Moderada,
B: Baja,
MB: Muy Baja
</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>C1A</th><th>C1B</th><th>C2A</th><th>C2B</th><th>C3</th><th>C4</th></tr>
<tr><td>1. Mortalidad cardiovascular, IAM e ictus (variable combinada)</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>-</td><td>-</td><td>Mo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2. Eventos cardio-coronarios</td><td>-</td><td>-</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>Mo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>3. Mortalidad por enfermedad cardio-coronaria</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>Mo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>4. Ictus</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>5. Mortalidad por ictus</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>6. Mortalidad total</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>B</td><td>MB</td></tr>
</table>
</td>
<td>
C1A/1B: La dieta mediterránea presenta beneficio en mortalidad cardiovascular frente a una dieta baja en grasa. Evidencia de ECA.
C2A/2B: La realización de actividad física en tiempo libre presenta beneficio en mortalidad frente a la no realización de actividad física. Evidencia de metaanálisis de estudios de cohortes.
C3: El consumo de bajo riesgo de alcohol presenta beneficio en mortalidad cardiovascular y cardiocoronaria frente al no consumo de alcohol. Evidencia de metaanálisis de estudios de cohortes.
C4:La pérdida de peso intencional tiene efecto neutro/ no tiene efecto sobre la mortalidad total. Evidencia de metaanálisis de estudios de cohortes.
</td>
<td></td>
</tr>
</table>

BENEFICIOS Y RIESGOS

¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?

C1A	B>>R
C1B	B>>R
C2A	B>>R
C2B	B>>R
C3	B>R
C4	SE

Desenlaces:	*C1A*	*C1B*	*C2A*	*C2B*	*C3*	*C4*
1. Mortalidad cardiovascular, IAM e ictus (variable combinada)	B-I/M	B-I/M	-	-	B-I/M	-
2. Eventos cardio-coronarios	-	-	B-I/M	B-I/M	B-I/M	-
3 Mortalidad por enfermedad cardio-coronaria.	-	-	-	-	B-I/M	-
4. Ictus	-	-	-	-	R-I/M	-
5. Mortalidad por ictus	-	-	-	-	R-I/M	-
6. Mortalidad total	-	-	-	-	R-I/M	SE

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

C1:
C2:
C3:
C4:

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES

¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?

Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces

Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes	Parcialmente de acuerdo
Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son bajos en relación al beneficio	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	De acuerdo De acuerdo		

Balance de las consecuencias:	
C-1A:	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C-1B:	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C-2A:	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C-2B:	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
C-3:	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas
C-4:	El balance entre las consecuencias deseadas y las no deseadas es incierto
Recomendación:	
C-1A:	**Se recomienda la opción**
C-1B:	**Se recomienda la opción**
C-2A:	**Se recomienda la opción**
C-2B:	**Se recomienda la opción**
C-3:	**Se recomienda la opción**
C-4:	**Se sugiere considerar la opción**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda aconsejar el patrón dietético mediterráneo (dieta y ejercicio físico) a la población en general y a los individuos que han tenido un evento coronario.

Se recomienda la realización de actividad física al menos 30 minutos al día.

Se recomienda aconsejar a la población general y a los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular que no superen los límites de riesgo en el consumo de alcohol.

Se sugiere no superar 2 unidades/día de consumo de alcohol en los varones y 1 unidad/día en las mujeres.

√ La información sobre los efectos beneficiosos del alcohol debe de ir acompañada de una clara explicación de las cantidades de alcohol que equivalen a una unidad de alcohol y de los efectos perjudiciales del consumo excesivo.

Se sugiere disminuir la ingesta calórica y aumentar la actividad física en pacientes con sobrepeso u obesidad.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Se trata de recomendaciones con beneficios importantes en salud con costes bajos.

Consideraciones para la implementación:

Receptividad de los profesionales y de los pacientes a las recomendaciones del consumo de alcohol con fines terapéuticos.

Factibilidad:

Factible

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios observacionales que valoren de forma más precisa la asociación entre consumo de alcohol y la aparición de ictus.

Estudios que valoren la receptividad de los profesionales y de los pacientes a las recomendaciones del consumo de alcohol con fines terapéuticos y su forma de implementación

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid) **Embase (Ovid)**	life style and coronary artery disease meta-analysis and clinical trial exercise and meta-analysis Physical activity and meta-analysis OR physical and exercise and meta-analysis OR physical activity and cardiovascular disease and meta-analysis OR physical activity and cardiovascular disease and clinical trial OR physical activity and coronary disease and meta-analysis OR physical activity and coronary disease and clinical trial. ALCOHOL ("alcohol drinking"[MeSH Terms] OR ("alcohol"[All Fields] AND "drinking"[All Fields]) OR "alcohol drinking"[All Fields] OR ("alcohol"[All Fields] AND "consumption"[All Fields]) OR "alcohol consumption"[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])) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])). (("ethanol"[MeSH Terms] OR "ethanol"[All Fields] OR "alcohol"[All Fields] OR "alcohols"[MeSH Terms] OR "alcohols"[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]))) AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) ("alcohol drinking"[MeSH Terms] OR ("alcohol"[All Fields] AND "drinking"[All Fields]) AND "consumption"[All Fields]) OR "alcohol consumption"[All Fields]) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) "Smoke"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp] **Obesidad y enfermedad CV** "Obesity"[Mesh] AND "Cardiovascular Disease"[Mesh] OR "Coronary Disease"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); "Obesity"[Mesh] AND "Coronary Disease"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); "Body Mass Index"[Mesh] AND "Coronary Disease"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))	Enero 2008 – Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Estruch R 2013	**Sí**
Sofi F 2008	**No**
Ronksley PE 2011	**No**
Harrington M 2009	**No**

Anexo III. Bibliografía.

(1) Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med 2009;169(7):659-69.

(2) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010;92:1189-96.

(3) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013;368(14):1279-90.

(4) Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;8:CD009825.

(5) Zheng H, Orsini N, Amin J, Wolk A, Nguyen VT, Ehrlich F. Quantifying the dose-response of walking in reducing coronary heart disease risk: meta-analysis. Eur J Epidemio 2009;24:181-92.

(6) Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15:247-57.

(7) Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation 2011;124:789-95.

(8) Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. Bmj 2011;342:d671.

(9) Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Addiction 2012;107(7):1246-60.

(10) Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2010;171:633-44.

(11) Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2010;10:258.

(12) Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1339-47.

(13) Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: a meta-analysis. Eur J Epidemiol 2011;26:833-50.

(14) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009;373:1083-96.

(15) Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2009;9:88.

(16) Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet 2011;377:1085-95.

(17) Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. Jama 2013;309(1):71-82.

(18) Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010;363:2211-9.

(19) Simonsen MK, Hundrup YA, Obel EB, GrÃ¸nbaek M, Heitmann BL. Intentional weight loss and mortality among initially healthy men and women. Nutr Rev 2008;66(7):375-86.

(20) Pérez Morales ME, Jiménez Cruz A, Bacardí Gascón M. Efecto de la pérdida de peso sobre la mortalidad: revisión sistemática de 2000 a 2009. Nutr Hosp 2010;25(5):718-24.

(21) Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. Nutr Res Rev 2009;22:93-108.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 13
¿QUÉ INTERVENCIONES SON MÁS EFICACES PARA CONSEGUIR MODIFICAR EL ESTILO DE VIDA EN PACIENTES CON DISLIPEMIA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Adultos mayores de 18 años con hipercolesterolemia o dislipemia o en prevención cardiovascular secundaria
Intervención	Distintos profesionales (dietista, medico, enfermería), intensidades de intervención; Tipos de intervención (individual, grupal); Formato (oral, escrito, telemedicina)
Comparación	No intervención o intervención habitual
Resultados	Mejora en los estilos de vida/factores de riesgo (dieta, ejercicio, pérdida de peso), mejora en resultados intermedios: valores lipidicos
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

En la versión anterior de la guía (1) se recomendaba aconsejar el patrón dietético mediterráneo y que el consejo debería ser realizado fundamentalmente en las consultas de enfermería (2;3).

En cuanto al alcohol, se recomendaba que la información sobre los efectos beneficiosos del alcohol debiera de ir acompañada de una clara explicación de las cantidades de alcohol que equivalen a una unidad de alcohol y de los efectos perjudiciales del consumo excesivo.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	Remiten a otros documentos como por ejemplo “information and advice on healthy cooking methods” disponible en www.eatwell.gov.uk/healthydiet. Los tipos de ejercicio recomendados incluye los que se pueden incorporar en la vida diaria, como caminar a paso ligero, utilizando escaleras y ciclismo (remite a documento 'At least five a week'). Los consejos sobre actividad física deben tener en cuenta las necesidades personales, preferencias y circunstancias. Los objetivos deben acordarse con el paciente y se deben dar instrucciones por escrito sobre los beneficios de la actividad y las oportunidades que hay a nivel local sobre mantenerse activo de acuerdo con el documento ’Physical activity' (NICE public Elath intervention guidance 2). Los pacientes que quieren dejar de fumar se les debe aportar soporte y consejo y referir al servicio de apoyo intensivo (for example,the NHS Stop Smoking Services). En el documento Nice services for the prevention of cardiovascular disease: al especificar el servicio, se debe hacer hincapié en la importancia de contratar el personal que efectivamente puede involucrar y motivar a la gente a cambiar. Esto puede incluir a: • Profesionales especialistas calificados de la salud como nutricionistas o fisioterapeutas expertos competentes y capacitados, trabajadores dedicados a deshabituación tabáquica o instructores de gimnasio personal con más habilidades genéricas para motivar el cambio de comportamiento y de estilo de vida, tales como: • Formadores en salud (personal sanitario contratado por sus habilidades de comunicación y capacitación para proporcionar breves consejos de salud) • Los miembros de la comunidad local reclutados para ayudar a otros a cambiar su comportamiento.		

Resumen GPC Base:

La guía del NICE (4) recomienda realizar ejercicios que se pueden incorporar en la vida diaria (ej. subir las escaleras). Los consejos sobre actividad física deben tener en cuenta las necesidades personales, preferencias y circunstancias. Los objetivos deben acordarse con el paciente y se deben dar instrucciones por escrito sobre los beneficios de la actividad y las oportunidades que hay a nivel local. Los profesionales implicados pueden ser de diversas disciplinas (profesionales de la salud, nutricionistas, fisioterapeutas, instructores de gimnasio, miembros de la comunidad…)

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

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

Conclusión:

Las intervenciones para modificar estilos de vida son múltiples en formatos, intensidad, técnicas utilizadas, profesionales, además deben adaptarse al entorno. No hay intervenciones claramente eficaces sobre otras, por lo que es posible que exista bibliografía nueva desde la última revisión que pueda ampliar el conocimiento en este campo.

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	ECAs o Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	2007-2013
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, Rotaeche 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).

Tabla de estudios

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Dobbins M, 2009 (RS)	Revisión sistemática de ECA y estudios quasiexperimentales Objetivos: 1.- Evaluar los efectos de la promoción de actividad física en la escuela en niños adolescentes . 2.- Evaluar los efectos de las intervenciones para mejorar el nivel de salud físico. 3.- determinar si ciertas combinaciones de intervenciones son mas efectivas que otras promocionando la actividad física en la población	Niños de 6 hasta 18 años Prev 1ª De 13.841 se quedan con 26 estudios finales. 26.000 pacientes.	Combinación de Intervenciones para promocionar la actividad en la escuela. Información, modificación del plan de estudios, aumento de actividad física vigorosa durante las clases de gimnasia, equipamiento, entrenamiento material educativo l, a profesores, estudiantes y padres. Se trataba de crear un efecto positivo en la autoimagen del ejercicio físico y sus beneficios. Programa educativo estándar previo establecido. Las variables principales fueron: HABITOS DE VIDA 1.- Tasa de Tº libre dedicado al ejercicio moderado o vigoroso (emv). Medido	Las intervenciones escolares con actividades físicas tienen un impacto positivo en cuatro de las nueve medidas de resultado. Específicamente efectos positivos se observaron durante la duración de la actividad física moderada a vigorosa, tiempo dedicado a ver la televisión, consumo de oxigeno y colesterol en sangre. En general, las intervenciones escolares no tuvieron ningún efecto sobre las tasas de tiempo libre dedicado a la actividad física, presión sistólica, y presión arterial diastólica, índice de masa corporal y la frecuencia del pulso. Como mínimo, una combinación de	En este momento se recomienda la promoción de actividades físicas en curso en las escuelas, debido a que no hay efectos perjudiciales y que hay algunas pruebas de efectos positivos sobre las conductas relacionadas con el estilo de vida y sobre las medidas del estado de salud físico.	Comentarios: Con respecto a la validez interna habría que tener en cuenta, tal y como ellos lo comentan el hecho de que no fueron estudios cegados. “La más notable debilidad del estudio es que el diseño no permitía el enmascaramiento para las principales variables pero no para las variables secundarias en la mayoría de los estudios.” . Otro de los sesgos que

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	elegida. Periodo de búsqueda: Hasta 2007		mediante AUTO REGISTRO 2.- Duración de actividad física (emv) en minutos por hora y semana tanto en la escuela como fuera de ella mediante AUTO REGISTRO. 3.-Tiempo consumido en ver la TV en minutos por hora y semana medido mediante AUTO REGISTRO Las variables secundarias SON SOBRE ESTADO DE SALUD FISICO 4-TAS 5-TAD, 6-Colesterol total 7-IMC 8- Vo2 max y 9-FC.	materiales educativos impresos y cambios en el Plan de estudios a favor de las actividades físicas promueven efectos positivos.		pueden llevar a a una sobrestimación del efecto es AUTOREGISTRO para alguna de las variables principales.
van Achterberg T, 2011 (RS)	Revisión sistemática de revisiones Sistemáticas Objetivos: identificar la evidencia que se describe en	pacientes con diagnostico de enfermedad mental o física Heterogénea >18años Nº de estudios y	Se revisan diferentes RS en las que se utilizan diferentes técnicas para el cambio de comportamiento recogidas en la clasificación Taxonómica de Abrahams and Michie 2008. Son 9 tipos de técnicas: conocimiento, concienciación, influencia	Hay heterogeneidad en cuanto a población diana, formas de aplicar las técnicas de cambio de comportamiento, duración e intensidad de las intervenciones y seguimiento por lo que	Hay pocos estudios de calidad sobre intervenciones para promover comportamientos saludables. Ninguna de las técnicas se ha	La calidad media de los estudios es 5.9 en una escala de 1 a 7. los estudios son heterogéneos y no permiten

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	las RS sobre la eficacia de las técnicas de cambio de comportamiento, cuando lo utilizan los profesionales de la salud, para promover conductas saludables. Período de búsqueda: Desde 1990 hasta 2008	pacientes: 23 RS que incluyen 210 estudios (14 de abandono tabaco, 6 promoción ejercicio, 1ambos (ejercicio y dieta). De las 23 RS: 14 RS son en enfermedades somáticas, 1 en enfermedad mental, 3 en embarazadas y 5 en cualquier tipo de paciente.	social, actitud, autoeficacia, intención, acción de control, mantenimiento y facilitadoras de comportamiento. Dentro de cada técnica describe, tecnicas especificas de cambio de comportamiento. La intervención la hacían médicos (en 16RS) y enfermería (14 RS) sobre todo. Diferentes variables de estudio : en los orientados al ejercicio analizan la efectividad en cuanto a nivel y duración del ejercicio mediante autoregistros de actividad. En Tabaquismo mediante medición de cotinina y CO exhalado. Y en lo concerniente a dieta se mide la TAS/TAD, CT y BMI y cambios en el ejercicio mediante Autoregistro	no se realiza metanalisis. Se realiza análisis descriptivo. No se identifica ninguna técnica como efectiva de forma consistente. Las técnicas mas representadas en el análisis muestran resultados menos satisfactorios mientras que las menos representadas muestran resultados mas satisfactorios. - Como más efectivo (efectivos en más del 50% de los estudios) se mostró la automonitorización del comportamiento, y la comunicación de riesgos (tecnicas de conocimiento) y el apoyo social (dentro de las tecnicas de intención).	identificado como efectiva de forma consistente. Los profesionales de salud no deben evitar caer en la trampa de pensar que proporcionar conocimiento con materiales, y apoyo profesional es suficiente para lograr el cambio. Se debe ser mas creativo en la aplicación de las intervenciones par a cambiar la	metanálisis

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				3.- Las técnicas, frecuentemente usadas de conocimiento (36%)y facilitación(35%) fueron menos efectivas. Las técnicas de prevención de recaídas ni de reevaluación de resultados fueron casi nunca efectivas ni exitosas.		
Lin JS, 2010	Revisión sistemática de ECA 66. Objetivos: Ante la insuficiente evidencia que la USPSTF encontró en su anterior revisión para hacer una recomendación a favor o en contra del ejercicio y de la dieta en pacientes, se	Población: adultos sin DM, HTA dislipemia o ENFE CV Nº de estudios y pacientes: 66 estudios en total: 24 para dieta saludable (70.969 pacientes), 26 para actividad física (14.172 pacientes) y 15 para la combinación de	Consistía en mensaje dietético acerca de reducción de Na, ingesta de fruta y verduras solo, y consejo en dieta baja en grasas y cardiosaludable. Se clasifica la intensidad de intervención en: baja intensidad: < a 30', media entre 31' y 6 horas y alta si era > de 6 horas. Se miden las siguientes variables de resultado: 1- Resultados en salud (Morbimortalidad por enfermedad cardiovascular) 2- variables intermedias	1) Resultados de salud: (solo se encuentran 3 ECA de buena calidad sobre dieta sana, 2 de ellos con seguimiento obsevacional tras ECA, la consistencia es débil: distintas intervenciones y distintas poblaciones, aplicabilidad débil: el ECA mayor es en posmenopáusicas y 2 en preHTA): no dif en eventos CV mayores en un ECA y menos eventos y sin diferencias en		

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	plantean la revisión de la efectividad del asesoramiento conductual en estos dos aspectos para prevenir la enfermedad cardiovascular en adultos. Periodo de búsqueda: 2001-2010	estilos de vida (4.475 pacientes)	(IMC, adiposidad, TAS/TAD…) 3- variables sobre comportamiento (psicológicos y actitudinales) y 4efectos adversos algunos recogidos mediante autoregistro. Todos ellos estratificado según el nivel de intensidad de la intervención suministrada	mortalidad en los 2 estudios observacionales de seguimiento. 2)Variables intermedias (16 ECA dieta, 14 dieta+ejercicio, calidad débil, alto I2 para adiposidad y poca evidencia >12 meses, consistencia débil, buena aplicabilidad): La intervención de alta intensidad, sobre dieta con o sin con asesoramiento sobre ejercicio físico han demostrado una moderada efectividad estadísticamente significativa en reducción de grasa, TA, y niveles de LDL y CT La reducción en TAS fue de 1.5 mm/hg y la de la TAD de 0.7 mm/hg. La reducción en los niveles de CT fue de 5.02 mg/dl. En 8ECA de solo actividad física de baja		

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				calidad, buena consistencia y débil aplicabilidad, el consejo de intensidad moderada-intensa no mejoró adiposidad, TA o valores lipídicos. 3) Variables de comportamiento (30ECA ejercicio y 15 combinado, calidad y consistencia débil, buena aplicabilidad) Tanto la intervención de mediana como de alta intensidad en consejo sobre actividad física se siguió de pequeños cambios en el autoregistro de actividad física (un aumento de alrededor de 40 minutos x semana). Resultados mixtos para intensidad baja. Para dieta hay 25 ECA y 16ECA combinado con ejercicio, de baja calidad y consistencia. Buena aplicabilidad): el consejo de alta		

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				intensidad reduce ingesta auto registrada de grasas. El consejo dietético de baja intensidad (< de 30') o moderada intensidad producen cambios menores.		
Maruthur NM, 2009	ECA Objetivos: Demostrar que la intervención sobre los habito saludables es mas efectivo que el abordaje estándar para reducir el RCV a 10años	Pacientes con prehipertensión o etapa 1 de HTA sin tratamiento farmacológico Más de 25 años de edad, Con BMI de 18,5 a 45,0 kg/m2, TAS: 120 a 159, TAD de 80 a 90 mm/ Hg. No diabéticos , ni con enfermedad coronaria , ni ICC ni cáncer ni en tto con anti HTA ni hipoglucemiantes	Durante 6 meses A) Solo consejo (material impreso con consejos estilo vida sana en sesion individual de 30 minutos), B) EST (recomendaciones individualizadas en 4 sesiones individuales y 14 grupales sobre dieta, calorias alcohol , Na, ejercicio (>180min/semana), perdida peso e ingesta calórica, alcohol y sodio (<2400mg/dia)) y C) EST + DASH (todo lo que se comenta en EST mas una especial intervención sobre la dieta para detener la HTA consistente en disminuir un 25% las calorias totales, grasas saturadas menos del 7%, la ingesta de 9-12 piezas de fruta y verdura al día y dos o tres porciones de	El RCV descendió en los tres grupos. A partir de los 6 meses hay diferencias. EST + DASH y EST, redujeron significativamente aproximadamente en un 12% y 14% el riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años de respectivamente, en comparación con el consejo único. RR comparando valor inicial frente a 6 meses fue 0.86 (IC95%: 0.81-0.91) entre el grupo EST frente consejo y RR: 0.88 (0.83-0.94) entre EST+DASH frente solo consejo El efecto se mantuvo a los 18 meses.	En resumen, en el estudio PREMIER, la intervención conductual que incorpora la dieta y la actividad física redujo significativamente en un 12% a un 14% en relación el RCa 10 años. Es necesario el apoyo a la investigación traslacional y para para implementar el asesoramiento en cambio el estilo de vida como parte de la atención médica de rutina.	La población en la que se realizó este ECA y aunque en realidad se puede considerar a como una intervención en prevención primaria no se ajusta exactamente a la que va destinada nuestra GPC. Además, demuestra que reduce de un 12-14% el RCV a 10 años (medido con Framingham) en los 6 meses de seguimiento

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
		Nº de pacientes: 810 pacientes	alimentos bajos en grasas al día.) Variable principal. Reducción de Var ppal: RCV en 6 meses medido por la ecuación de riesgo de Franmingham. Variables secundarias: TAS/TAD usando un esfingomanómetro Peso se mide en forma estandarizada por personal capacitado por observadores certificados. glucosa, colesterol total, y de alta densidad lipoproteína (HDL), el colesterol se midieron directamente. El TABAQUISMO,, uso de medicamentos y las variables demográficas se obtuvieron mediante cuestionario.	Las dos intervenciones conductuales (EST y EST + DASH) tuvieron efectos similares sobre el riesgo de cardiopatía coronaria.	Dado que la enfermedad cardíaca sigue siendo la causa principal de muerte en Estados Unidos, la traducción de estos resultados en la práctica clínica debería tener un impacto importante de salud pública.	y se mantiene al menos durante los primeros 18 pero en realidad no podemos considerarla como una variable de morbimortalidad en sí. Por tanto, se podría hacer mención a que a parte de que el consejo sobre dieta y ejercicio influye en las variables ya comentadas en nuestra recomendación previa y que quizás podría tener impacto también en el RCv a 10 años.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Dos estudios similares con el mismo diseño 6- Neville L.M., O'Hara B., MilatA. Computer-tailored physical activity behavior change interventions targeting adults: A systematic review. Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act. 2009, 6:30 In: Embase Available fromhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi 7- Computer-tailored dietary behavior change interventions: a systematic review. Neville L.M., O'Hara B, MilatA. Nota:	Diseño: Revisión narrativa sistemática (por heterogeneidad estudios) de ECA o estudios quasiexperimentales Objetivos: Realizar una revisión sistemática narrativa que describe el alcance y la calidad de la evidencia disponible en el segundo y la tercera generación de computadoras a medida intervenciones de prevención primaria para el cambio de comportamiento en la actividad fisica y	La mayoría de las intervenciones reclutaban individuos adultos voluntarios. Sobre todo mujeres de raza caucásica. Prev 1ª Nº de estudios y pacientes: Se analizan 16 intervenciones en 17 estudios (actividad fisica) Se analizan 12 intervenciones en 13 estudios (dieta) 5.518 pacientes	Dispensación de programas informáticos a través del escritorio del ordenador, Internet, multimedia ó por teléfono. De 12 semanas a 6 meses de duración. Se excluye si hay contacto cara a cara significativo. Variable principal: Cambio en el hábito dietético medido como % de Kcal. grasa ingerida Variables antropométricas	Ejercicio físico: 13 estudios a corto medio plazo dan efectos positivos en actividad fisica y un ECA efectos positivos a largo plazo. De ellos la mitad (7) 7 muestran efectos positivos del uso de ordenadores frente a control. Los 3 estudios sin efectos positivos en variables de comportamiento de actividad fisica, si que tienen resultados positivos en otras variables relacionadas. Dieta: 7 estudio mostraron efectos positivos a corto-medio plazo De 10 estudios cuyo propósito era reducir la ingesta de grasa en 8 se encontraron efectos positivos y en lo otros dos restantes al menos se encontraron mejoras en conocimiento, autoeficacia y conciencia en nivel e	Hay evidencia bastante fuerte a favor de la efectividad de las intervenciones sobre el cambio del comportamiento dietético y de actividad física a través de aplicaciones adaptadas a través del ordenador a corto plazo. Hay incertidumbre sobre la generalización de lso resultados y lso efectos a largo plazo. La potencialidad de este medio es el poder llegar a grandes grupos de población y la incertidumbre radica en el mantener los cambios conseguidos a través del tiempo.	Financiación: NSW Department of Health Comentarios: Se trata de una Revisión narrativa sistemática que valora preferentemente el cambio de comportamiento dietético y sobre actividad fisica. La mayoría de las intervenciones reclutaban individuos adultos voluntarios. Sobre todo mujeres de raza caucásica. Aunque la calidad de la

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Intervenciones 1G: material impreso, cartas 2G: tecnología interctiva, paginas web, email y programas en CD 3G: telefono movil y dispositivos remotos	determinar su efectividad y de las características clave de éxito. Periodo de búsqueda: Enero 1996 a Enero 2008			intención de cambio.	Para conseguir niveles de retención mayores se propone incentivación. La eficacia de las intervenciones depende de muchos factores entre los que destacan la calidad, la duración, la exposición, la intensidad de uso. Parece que la adaptación a medida y el uso de la teoría fueron los factores de éxito que no dependen de la tecnología utilizada si no de la dispensación y de la intensidad en la que parece que existe cierta evidencia a favor de la alta intensidad de	evidencia es moderada el estudio parece apuntar a que este medio podría ser idóneo para conseguir cambios en el comportamiento dietético aunque claro está, no se habla de la población que no tiene acceso ni adiestramiento para su uso lo cuál implica que habría que realizar estudios en ese tipo de población que implicarían la necesidad de recursos elevados. limitado a estudios en ingles.

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
					intervención más que en la baja. Aunque se necesitan mas estudios.	
Webb T.L, 2010	Revisión sistemática/Met análisis Objetivos: Evaluar que características de las intervenciones basadas en Internet promueven mejor un cambio de comportamiento de salud Periodo de búsqueda: De 2000-2008	85 estudios. 43.236 participantes	Los estudios se incluyeron si (1) los componentes primarios de la intervención se administraban a través de Internet, (2) los participantes fueron asignados aleatoriamente a las condiciones, y (3) una medida del comportamiento relacionado con la salud se tomó después de la intervención. (*) (*) Consumo de alcohol. Actividad Física Hábito dietético. Deshabituación tabáquica. Adherencia a medicación. El tamaño del efecto para las diferencias de comportamiento después de la intervención entre las condiciones se calculó de	En promedio, las intervenciones tuvieron un efecto estadísticamente pequeño pero significativo sobre el comportamiento relacionados con la salud (d + = 0,16, 95%: 0,09 a 0,23). Un uso más extenso de la teoría se asoció con un aumento en el tamaño del efecto (P = 0,049), y, en particular, las intervenciones basadas en la teoría del comportamiento planificado tendían a tener efectos importantes sobre el comportamiento de (d + = 0,36, IC 95%: 0,15 a 0,56).	La revisión proporciona un marco para el desarrollo de Intervenciones basadas en Internet, y sus resultados proporcionan un fundamento para invertir de manera más intensiva en intervenciones que incorporen el cambio de comportamiento mediante técnicas múltiples y métodos de entrega como pueden ser los mensajes de texto que fueron altamente efectivos.	Se trata de un RS con aparente buena calidad. No he conseguido encontrar a que tipo de población va dirigido. Mi opinión es que al igual que el previo abre una puerta a que la utilización de Internet puede ser efectivo a la hora de cambiar hábitos y comportamiento s. Habría que implementar mas estudios enfocados a la efectividad en disminuir la morbimortalidad

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
			acuerdo con las recomendaciones Cochrane.	Las intervenciones en las que se incorporó más técnicas de cambio de comportamiento también tendían a tener mayores efectos en comparación con las intervenciones con menos técnicas (P <0,001). Por último, la efectividad de las intervenciones basadas en Internet se mejora con el uso de otros métodos de comunicación con los participantes, especialmente el uso del SMS o mensajes de texto.		cardiovascular al conseguir cambios de hábitos dietéticos y de ejercicio a través de Internet tanto en Prevención Primaria como Secundaria
Desroches S, 2013	Revisión sistemática /Metanálisis Periodo de búsqueda: Hasta sep 2010 Objetivo: evaluar los efectos de las	38 estudios, 9445 participantes. De los 38 estudios: 8 manejo de enf CV, 6 manejo DM, % manejo HTA, 6 manejo IR, uno obesidad y uno	Intervención simple o múltiple. Intervención se define como método usado para facilitar cambios en hábitos dietéticos mediante consejo dietético. Clasificación de intervenciones: . Educación (aumento de conocimiento o	Resultados: Fue imposible metanalizar los resultados. Tampoco se pudo evaluar la heterogeneidad dada la variedad de intervenciones. Se realiza pues un analisis cualitativo narrativo. Se	Conclusiones de los autores: Se necesita realizar más estudios a largo plazo y de buena calidad utilizando medidas más estandarizadas y validadas de la adhesión a	

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	intervenciones para mejorar la adherencia a consejos dietéticos para la prevención y manejo/tratamiento de las enfermedades crónicas (por ejemplo, obesidad, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, hipertensión) o por lo menos un factor de riesgo para una enfermedad crónica (por ejemplo, sobrepeso, hiperlipidemia) en los adultos.	sd colon irritable	comprensión); • Persuasión (utilizando la comunicación para inducir sentimientos positivos o negativos o para estimular la acción); • incentivación (creando expectativas de recompensa); • Coacción (creando expectativas de castigo o costo); • Formación (impartir habilidades); • Restricción (usando las reglas para reducir oportunidades de participar en el comportamiento en cuestión); • Reestructuración del Medio Ambiente (cambiando el contexto físico o social); • Modelado (que proporciona un ejemplo para que la gente aspire a, o lo imite); • Habilitación (aumento conocimientos / reducción de las barreras para aumentar capacidades u oportunidades); • Múltiple (combinación de	incluyeron 38 estudios con 9445 participantes. Se midieron 123 medidas de resultados sobre adherencia a los consejos diéticos. En 32 de 123 los resultados están a favor del grupo de intervención, en 4 de 123 favorecieron el grupo control, mientras que 62 de 123 no había diferencias significativas entre grupos (la evaluación fue imposible en 25). Las intervenciones que mejoraron al menos una de las variables de resultado de adhesión a los consejos dietéticos son: seguimiento telefónico, video, contratos, retroalimentación/feed-back, herramientas de nutrición e intervenciones complejas, incluyendo múltiples intervenciones. Sin embargo, estas	identificar las intervenciones que se deben utilizar en la práctica para mejorar la adherencia al consejo dietético en el contexto de una variedad de enfermedades crónicas. La RS no puede hacer conclusiones firmes pero si identifica intervenciones potencialmente efectivas. También la mayoría de las intervenciones múltiples han tenido resultados favorables. No se sabe cual es la combinación optima de intervenciones. Es posible que no haya una intervención	

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
			dos o más intervenciones).	intervenciones también se han mostrado sin diferencias en algunas variables de adherencia al consejo dietético, de forma que los resultados son no concluyentes acerca de cuál es la intervención más eficaz para mejorar el consejo dietético. La mayoría de los estudios que mostraron resultados favorables al grupo de intervención frente al grupo control fueron a corto plazo y no mostraron efectos significativos a más largo plazo. Los estudios que investigan las intervenciones tipo: sesiones individuales o grupales, recordatorios, restricción y técnicas de cambio de comportamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor	optima y que las intervenciones se deban ajustar a las preferencias y valores del paciente	

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				del grupo de intervención. Los estudios fueron de corta duración y de baja calidad en general y las variables de medida de la adherencia muy variadas		
Sweet SN, 2010	Objetivo: : determinar cual es mas eficaz, si la intervención individual (actividad física o la dieta) o la intervencion múltiple (la actividad física y la dieta) en el aumento de estos comportamientos mediante la síntesis de opiniones y meta-análisis Periodo de búsqueda: Desde 2000	>18 años 16 revisiones con intervencione s de comportamiento que miden nivel de actividad física (4 miden efecto en peso) 9 revisiones miden comportamientos dietéticos , 6 revisiones combinan dieta y ejercicio		Las intervenciones individuales de comportamiento de salud son más eficaces para incrementar las conductas a tratar, mientras que las intervenciones múltiples conllevan una mayor pérdida de peso (resultados mixtos en cuanto a efectividad cambiando comportamientos dietéticos y de actividad física)		

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Jepson RG, 2010	Revisión de revisiones Periodo de búsqueda: 1995- 2008		Se estudian 6 tipos de comportamientos relacionados con la salud: 1-alimentación saludable, 2-ejercicio físico, 3-tabaquismo, 4-abuso del alcohol, 5-conductas sexuales de riesgo (en los jóvenes) y 6- uso de drogas ilícitas.	103 revisiones El enfoque de las intervenciones fue variado, pero los dirigidos a personas concretas fueron generalmente para cambiar un comportamiento existente (por ejemplo, el tabaquismo, l abuso del alcohol), mientras que las dirigidas a la población general o grupos tales como niños en edad escolar fueron diseñados para promover conductas positivas (por ejemplo, comer sano). Casi el 50% (n = 48) de las revisiones se centraron en tabaquismo (prevención o cese). Las intervenciones que fueron más eficaces en una amplia gama de comportamientos de salud fueron asesoramiento médico	A pesar de las limitaciones de la revisión, es alentador saber que hay intervenciones que son eficaces en el logro de un cambio de comportamiento. Deben realizarse estudios primarios y revisiones sistemáticas) para evaluar la eficacia diferencial de las intervenciones en los diferentes subgrupos de la población para garantizar que se atienden las desigualdades en salud.	

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
				o asesoramiento individual, y en el lugar de trabajo o de las actividades escolares. Las campañas en los medios de comunicación y las intervenciones legislativas también mostraron efectos pequeños a moderados en el cambio de comportamientos de salud. En general, la evidencia es a corto plazo en vez de efectos a largo plazo y faltan evidencias sobre cual es la mejor manera de luchar contra las desigualdades.		

Resumen de la evidencia.

Las intervenciones para mejorar estilos de vida pueden ser muy variadas en cuanto a técnicas utilizadas (educación, persuasión, incentivación…), combinación de distintas técnicas, variables de eficacia, complejidad de las intervenciones (simples o múltiples), intensidad y duración de las intervenciones, profesional que las aplica (sanitario o no, medico, enfermera…), poblaciones objetivo, etc. La calidad de los estudios en general es baja y con resultados fundamentalmente a corto plazo. Las variables de resultado no están estandarizadas y la adhesión a las recomendaciones suele ser variable. Por otra parte, el contenido de las intervenciones para mejorar comportamientos en salud a menudo está deficientemente informado en los estudios. Todo esto lleva a que es muy difícil obtener conclusiones sobre las características óptimas que deberían tener las intervenciones para lograr cambios en los estilos de vida.

Técnicas para el cambio de comportamiento

Entre las técnicas de cambio de comportamiento, la automonitorización del comportamiento, la comunicación de riesgos y el apoyo social se han mostrado relativamente mas eficaces que otras técnicas (5).

En cuanto a intervenciones para mejorar la adhesión a consejos dietéticos en la prevención y manejo de enfermedades crónicas en adultos, las intervenciones mas prometedoras en cuanto a adhesión a las recomendaciones, han sido el seguimiento telefónico, los videos, los contratos, la retroalimentación/feed-back, las herramientas de nutrición y las intervenciones múltiples (6). No se ha podido identificar cual es la intervención más eficaz.

Las intervenciones sobre el cambio de comportamiento dietético y de actividad física a través de a ordenador tienen la potencialidad de poder llegar a grandes grupos de población y han mostra prometedores mejorando el comportamiento en cuanto a ejercicio y dieta (7-9).

Por otro lado, en una revisión sistemática, las intervenciones dirigida a mejorar la actividad física o los comportamientos dietéticos de forma aislada y tuvieron se mostraron en general más eficaces que las intervenciones que querían mejorar ambos comportamientos (10).

Intensidad de la intervención

En general hay evidencia consistente en que las intervenciones intensivas consiguen mejores resultados en cambios de comportamientos saludables:

En 2003 la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recomendaba el asesoramiento dietético conductual intensivo (sesiones múltiples de 30 o mas minutos) para los pacientes adultos con hiperlipidemia y otros factores de riesgo conocidos de enfermedad crónica cardiovascular. Indicaba que este consejo podían impartirlo los médicos de atención primaria o bien referir a otros especialistas, tales como nutricionistas o dietistas. Este asesoramiento conductual consistía en: automonitorización, habilidades para superar las barreras comunes para la selección de una dieta saludable, ayuda a los pacientes para establecer sus propias metas, guías de compra y de preparación de alimentos, juegos de

rol, y organización de apoyo social (estrategia de las 5 Aes:Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Asegurar) (11).

De la misma forma, en una revisión sistemática que evaluaba las intervenciones sobre asesoramiento conductual para promover el ejercicio y la dieta sana en pacientes sin enfermedad CV, HTA, DM ni hiperlipidemias (12) las intervenciones de intensidad media-alta (más de 30 minutos, 3 a 24 sesiones telefónicas o 1 a 8 sesiones personales) mostraron beneficios en la conducta y en variables da salud intermedias).

El consejo aislado en forma de material escrito y consejo breve sobre modificaciones de estilo de vida impartido de manera individual en una sesión de 30 minutos se ha mostrado menos eficaz disminuyendo los factores de riesgo cardiovascular en pacientes sanos con hipertensión en estadio 1 o prehipertensión que intervenciones en varias sesiones individuales o grupales (13).

Lugar de la intervención

En cuanto al lugar de realizar la intervención, el lugar de trabajo y la escuela se han mostrado con efectos positivos:

Las intervenciones de promoción de actividad física en el medio escolar han mostrado efectos positivos en las conductas relacionadas con los estilos de vida y mejoras en la forma física (14).

En una revisión sistemática las intervenciones más eficaces en el cambio conductual de salud evaluados fueron el consejo médico o el consejo individualizado impartido en el lugar de trabajo o en la escuela (15).

Estrategias de intervención y necesidad de adaptación

El consejo de los profesionales sanitarios es efectivo contra el tabaco y el abuso del alcohol. Para modificar la dieta y aumentar el nivel de actividad física, las evidencias científicas disponibles son insuficientes, pero se recomienda su abordaje por los demostrados efectos saludables que conllevarían estos cambios. En nuestro medio, la estrategia de las 5 Aes (Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Asegurar) se considera más factible y efectiva que otras, como la entrevista motivacional. Las estrategias adoptadas, exigen una adaptación al contexto en el que van a ser aplicadas, así como una reorganización de los centros. Entre las estrategias clínicas y organizativas que se han identificado que pueden facilitar la integración de estas intervenciones están: rediseño de las agendas dando mayor prioridad a los programas de promoción de la salud, cooperación entre los profesionales de los centros, especialmente el binomio médico-enfermera, selección de las poblaciones diana, nuevas herramientas de información y apoyo, coordinación con recursos y organizaciones en la comunidad, entre otras (16).

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

Pregunta Nº 13: ¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida en pacientes con dislipemia?

Población: *Pacientes con dislipemia*
Intervención y comparación: *distintos profesionales, intensidad, individual o grupal, distintos formatos*
Perspectiva: *Clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Baja	Hay varias revisiones sistemática pero hay tal variabilidad en las intervenciones que no es posible sacar conclusiones firmes en ninguna de ellas.		Dificultad de realizar cegamiento, variables de resultado sin estandarizar, escasa adherencia	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes	Los beneficios de los estilos de vida saludable en la incidencia de enfermedad cardiovascular son conocidos, no lo son tanto las intervenciones adecuadas para lograr modificaciones en los estilos de vida. No se sabe con certeza qué intervenciones o cómo realizar esas intervenciones para lograr estilos de vida saludable. Los inconvenientes son la perdida de oportunidades de proporcionar otro servicio que tenga un mayor efecto/impacto en la salud.			
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		No se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo Parcialmente de acuerdo		

Balance de las consecuencias:	
Distintos profesionales (dietistas, médicos, enfermeras), intensidad de la intervención, tipos de intervención o formatos	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
Recomendación:	
Distintos profesionales (dietistas, médicos, enfermeras), intensidad de la intervención, tipos de intervención o formatos	**Se sugiere considerar la opción**

Redacción de la recomendación:

Se sugiere estrategias de intervención basadas en consejo dietético y/o actividad física de manera continuada en pacientes seleccionados.

Se sugiere seleccionar aquellas estrategias que mejor se adapten a las preferencias, estilos de vida y valores de los pacientes.

√ Se sugiere la estrategia de las 5 Aes (Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Asegurar) como estrategia más factible en nuestro medio.

√ Se recomienda adherirse a los recursos locales sobre mejoras de estilo de vida.

√* Se recomienda, previamente al inicio del tratamiento hipolipemiante, comenzar con dieta y actividad física durante seis meses.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Las evidencias científicas disponibles sobre las estrategias óptimas para modificar la dieta y aumentar el nivel de actividad física, son insuficientes.

Los efectos saludables que conllevarían estos cambios están demostrados: Existe correlación entre dieta sana y actividad física y mejor estado de salud global y menor riesgo de enfermedades crónicas, incluida la enfermedad cardiovascular.

Puesto que no se sabe qué estrategia o que componentes de la intervención para modificar los estilos de vida son más eficaces, se recomienda seleccionar aquellas estrategias que se consideren más factibles y que mejor se adapten a las preferencias, estilos de vida, valores y a los profesionales sanitarios, a sus habilidades y al contexto de cada organización.

Consideraciones para la implementación:

Dificultad de mantener intervenciones eficaces de promoción de la salud, en las condiciones actuales de la APS. La organización y recursos actuales de los centros de APS, dirigidos casi exclusivamente a la asistencia de la enfermedad, dificultan su implantación de forma sostenible.

Como estrategias clínicas y organizativas que pueden facilitar la integración de estas intervenciones se han propuesto las siguientes: rediseño de las agendas dando mayor prioridad a los programas de promoción de la salud, cooperación entre los profesionales de los centros, especialmente el binomio médico-enfermera, selección de las poblaciones diana, nuevas herramientas de información y apoyo, coordinación con recursos y organizaciones en la comunidad, entre otras.

Factibilidad:

Entre las estrategias de intervención de promoción de la salud, el consejo médico, siguiendo la estrategia de las 5 Aes (Averiguar, Aconsejar, Acordar, Ayudar y Asegurar), se ha identificado como factible en nuestro medio y su efectividad ha sido más probada en el contexto de la APS que otras como la entrevista motivacional o el acercamiento comunitario. Esta estrategia, está claramente indicada para el hábito de fumar o el consumo de alcohol y se recomienda su extensión a la promoción de la actividad física y una dieta saludable, aunque la efectividad a largo plazo en las condiciones habituales de APS deba ser investigada.

Evaluación y prioridades de investigación:

Las publicaciones futuras deben mejorar la información sobre el contenido de las intervenciones y la forma en la que se administran las intervenciones.

Se necesitan estudios adicionales de buena calidad con poco sesgo y con tamaño de muestra adecuado para detectar diferencias significativas entre los grupos.

Se necesitan estudios de mayor duración (12 meses o más).

Información para la plataforma:

Actualmente están disponibles en osakidetza: Campaña "Oinez bizi - Vive caminando" en http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckcmpn04/es/contenidos/informacion/oinezbizi/es_oinez/oinezbizi.html o la campaña de tabaquismo http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-ckcmpn03/es/contenidos/informacion/tabaquismo/es_tabaco/tabaquismo.html. Tambien hay información sobre vida saludable en la página de osakidetza entrando en el apartado soy un ciudadano (tabaco,

alcoholismo, alimentación, actividad física y sedentarismo, practica de vida saludable) http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-cksalu02/es/contenidos/informacion/habitos_saludables/es_salud/habitos_saludables.html.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Pubmed)	Estrategia: systematic[sb] AND (advice cardiovascular). La busqueda detallada es: systematic[sb] AND (advice[All Fields] AND ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]))	Enero 2007-Septiembre 2013
Embase (Ovid)	**Estrategia 1:** Términos: · cardiovascular · advice · Counseling/ · HealthBehavior/ Todos ellos con los siguientes limites: · limit 11 to (yr="2007 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") Y unidos por "o" Junto con : · cardiovascular {Incluyendo términos relacionados} ·limit 8 to (yr="2007 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") ·unido por "y" a todo lo anterior **Estrategia 2:** Educational intervention effectiveness AND Habits Changes OR behavior changes AND primary prevention OR secondary prevention AND hipercholesterolemia OR dislipemia.	Enero 2007-Septiembre 2013
Cocrhane (Ovid)	(Effectiveness) AND (Interventions) AND (Health habits) OR (Health behavior) AND (Cholesterol) AND (Advice)	Enero 2007-Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Dobbins M, 2009	No
van Achterberg T, 2011	No
Lin JS, 2010	No
Maruthur NM, 2009	No
Neville L.M, 2009	No
Neville LM, 2010	No
Webb TL, 2010	No
Sweet SN, 2010	No
Jepson RG, 2010	No

Anexo III. Bibliografía.

(1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia 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) Brunner EJ, Thorogood M, Rees K, Hewitt G. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(4):CD002128.

(3) Thompson RL, Summerbell CD, Hooper L, Higgins JP, Little PS, Talbot D, et al. Dietary advice given by a dietitian versus other health professional or self-help resources to reduce blood cholesterol. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;(3):CD001366.

(4) NICE. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease CG67. 2008.

(5) van Achterberg T, Huisman-de Waal GG, Ketelaar NA, Oostendorp RA, Jacobs JE, Wollersheim HC. How to promote healthy behaviours in patients? An overview of evidence for behaviour change techniques. Health Promot Int 2011;26:148-62.

(6) Desroches S, Lapointe A, Ratte S, Gravel K, Legare F, Turcotte S. Interventions to enhance adherence to dietary advice for preventing and managing chronic diseases in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2:CD008722.

(7) Neville LM, O'Hara B, Milat AJ. Computer-tailored dietary behaviour change interventions: a systematic review. Health Educ Res 2009;24(4):699-720.

(8) Neville LM, O'Hara B, Milat A. Computer-tailored physical activity behavior change interventions targeting adults: a systematic review. Int J Behav Nutr Phys Act 2009;6:30.

(9) Webb TL, Joseph J, Yardley L, Michie S. Using the internet to promote health behavior change: a systematic review and meta-analysis of the impact of theoretical basis, use of behavior change techniques, and mode of delivery on efficacy. Journal of medical Internet research 2010;12(1):e4.

(10) Sweet SN, Fortier MS. Improving physical activity and dietary behaviours with single or multiple health behaviour interventions? A synthesis of meta-analyses and reviews. Int J Environ Res Public Health 2010;7(4):1720-43.

(11) Behavioral Counseling in Primary Care to Promote a Healthy Diet in Adults at Increased Risk for Cardiovascular Disease, Topic Page. U.S. Preventive Services Task Force. Disponible en: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspsdiet.htm (Acceso 07/01/2014).

(12) Lin JS, O'Connor E, Whitlock EP, Beil TL. Behavioral counseling to promote physical activity and a healthful diet to prevent cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine 2010;153(11):736-50.

(13) Maruthur NM, Wang NY, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial. Circulation 2009;119(15):2026-31.

(14) Dobbins M, De Corby K, Robeson P, Husson H, Tirilis D. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6-18. The Cochrane database of systematic reviews 2009;(1):Cd007651.

(15) Jepson RG, Harris FM, Platt S, Tannahill C. The effectiveness of interventions to change six health behaviours: a review of reviews. BMC Public Health 2010;10:538.

(16) Grandes G, Sanchez A, Cortada JM, Calderon C, Balague L, Millan E et al. Estrategias útiles para la promoción de estilos de vida saludables en atención primaria de salud. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2008. Informe nº Osteba D-08-07.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 15
¿SON EFICACES LOS ALIMENTOS FUNCIONALES, LOS SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS Y LOS COMPLEMENTOS DIETÉTICOS EN LA REDUCCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES CON ALTERACIÓN LIPÍDICA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Población con alteración lipídica
Intervención	Alimentos funcionales
Comparación	Placebo
Resultados	Morbimortalidad
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs, estudios de cohortes

2. Introducción.

Los alimentos funcionales se han definido como aquellos que proporcionan beneficios en la salud más allá de sus valores nutricionales básicos. Entre ellos, están los ácidos grasos omega-3, los esteroles vegetales y la proteína de soja.

En la anterior guía, tras el análisis de los estudios disponibles, se concluye que los ácidos grasos omega-3 producen una disminución neta de los TG de -27mg/dl (IC 95% -33 a -20), sin efecto sobre el CT en comparación con placebo.

Aunque no han demostrado disminuir de forma fehaciente los eventos cardiovasculares, podría haber un subgrupo de pacientes con infarto de miocardio que es posible que se beneficiara de su uso.

Respecto a los fitosteroles se ha comprobado que producen una disminución del c-LDL del 10-15%.

No hay ECA que evalúen la eficacia de los fitosteroles en la disminución de eventos cardiovasculares.

En relación a la soja, la proteína de soja disminuye muy discretamente los niveles de c-LDL y CT, y no hay ECA que evalúen la eficacia de la soja en la disminución de eventos cardiovasculares.

Por lo tanto, se recomienda la ingesta de pescado como fuente de ácidos omega-3 y grasas no saturadas como parte de la dieta mediterránea.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	Se debería aconsejar a la población de alto riesgo o con enfermedad cardiovascular el consumo al menos de 2 porciones de pescado a la semana, incluyendo una porción de aceite de pescado. Se debería aconsejar a las mujeres embarazadas limitar el consumo de aceite de pescado a no más de 2 porciones por semana. No se debería recomendar rutinariamente el consumo de suplementos de omega-3 para la prevención de la enfermedad cardiovascular.	Burr, M. L, Eur J Clin Nutr. 2003 Yokoyama , Lancet. 2007 Wood, D, Heart.2005	

Resumen GPC Base:

En las guía que se han utilizado como referencia, se aconseja el consumo de pescado graso al menos 2 veces a la semana, no estando claro el beneficio de los suplementos de omega-3 en la dieta.

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 (para acidos grasos omega-3)	

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, Rotaeche 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).

GRADE evidence profile

Bibliografía: Rizos EC. Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2012;308(10):1024-33.

Comparación: suplementos de ácidos grasos omega-3 vs. Placebo/otra dieta

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 (seguimiento medio de 2 años; de 1,0 a 6,2 años)												
17	ECA	No serio	no seria	no serio	no serio	poco probable[1]	31.674 (3.084 eventos)	31.605 (3.211 eventos)	RR 0,96 (0,91-1,02)	NNT 236 [IC 95% 112 a -2108]	□□□□ ALTA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardíaca												
13	ECA	No serio	no seria	no serio	no serio	poco probable[1]	56.407 (3.480 eventos)		RR 0,91 (0,85-0,98)	-	□□□□ ALTA	CRITICA
Desenlace3: Muerte súbita												
7	ECA	No serio	no seria	no serio	no serio	poco probable[1]	41.751 (1.030 eventos)		RR 0,87 0,75-1,01)	-	□□□□ ALTA	CRITICA
Desenlace4: Infarto de miocardio												
13	ECA	No serio	seria[2]	no serio	no serio	probable[1,3]	53.875 (1.755 eventos)		RR 0,89 (0,76-1,04)		□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace5: Ictus												
9	ECA	No serio	no seria	no serio	no serio	poco probable[1]	52.589 (1.490 eventos)		RR 1,05 (0,93-1,18)		□□□□ ALTA	CRITICA

[1] Puede haber influencia de otras co-intervenciones, sólo en 2 estudios la intervención se basó exclusivamente en el uso de suplementos de ácidos grasos omega 3

[2] Test de heterogeneidad I^2 35%

[3] Inspección visual del funnel plot presenta asimetría. Test Begg-Mazumbar para sesgo publicación es siginificativo (p= 0.01)

Resumen de la evidencia.

Ácidos grasos omega-3

Desde la publicación de la anterior edición de la guía son varios los metaanálisis que se han publicado con el propósito de analizar el papel de los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, fundamentalmente ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

En un metaanálisis (1) publicado en el 2009 se observó que los suplementos de omega 3 (EPA/DHA) en la dieta durante un año o más, reducían el riesgo de muerte cardiovascular, muerte súbita cardiaca, mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares no fatales en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Los resultados de este meta-análisis estuvieron dominados por los estudios GISSI y JELIS, dos estudios que fueron de diseño abierto y con un grupo de control sin placebo.

Sin embargo, en otro metaanálisis posterior (2) realizado en el 2010 y que incluyó 29 ECA, los ácidos grasos omega-3 no se asociaron con reducción en mortalidad total (RR 0,88; IC95% de 0,64 a 1,03)) o re-estenosis coronaria. La meta-regresión identificó fuentes importantes de heterogeneidad en los ensayos que estudiaron la mortalidad referente al tamaño del ensayo y el tiempo de seguimiento. Específicamente, en los estudios grandes y de seguimiento largo no se observaron beneficios significativos en mortalidad (RR 95; 0,76-1,13), sugiriendo que el beneficio general observado en los ensayos de menor tamaño (RR 0,47; 0,18-0,83) y tiempo de seguimiento podría ser, al menos parcialmente, inflado debido al sesgo.

Posteriormente a estos metaanálisis se han publicados varios ensayos clínicos (3-5) (uno ya incluido en el meta-análisis anterior) en pacientes con antecedente de infarto de miocardio o enfermedad cardiovascular, en los que no se han observado diferencias en la reducción de eventos cardiovasculares mayores entre omega-3 y placebo.

Kwat et al, en el 2012 (6), llevaron a cabo un metaanálisis que incluyó, además de los 3 ECA publicados posteriormente, los mismos estudios del metaanálisis de Marik et al, excepto los estudios GISSI y JELIS (los estudios con más riesgo de sesgo). Se observó que los suplementos de omega-3 no reducen el riesgo de eventos cardiovasculares, mortalidad total, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, AIT o ictus. Se observó una pequeña reducción en mortalidad cardiovascular, que desaparece cuando se excluyó el estudio con mayores problemas metodológicos.

El metaanálisis de Chowdhury et al (7) recientemente publicado, con el objetivo de clarificar la asociación del consumo de pescado y ácidos grasos omega-3 con el riesgo de enfermedad cerebrovascular en prevención primaria y secundaria, incluyó 26 estudios de cohortes y 12 ensayos clínicos con una población de 794.000 personas. En el metaanálisis de los estudios de cohortes el mayor consumo de pescado se asoció a una reducción de la enfermedad cerebrovascular con un RR 0,94 (0,90-0,98) para el consumo de 2-4 raciones a la semana en comparación con < 1 raciones. Sin embargo, el metaanálisis de los ensayos clínicos con suplementos de omega-3, tanto en prevención primaria [0,98(0,89-1,08)] como

secundaria [1,17 (0,99-1,38)] no sustentan la evidencia observacional. Los autores concluyen que el efecto beneficioso del consumo de pescado en la enfermedad cerebrovascular puede estar mediado por una compleja interrelación entre un amplio rango de nutrientes comúnmente encontrados en el pescado.

Un efecto beneficioso del consumo de pescado también se observó en el metaanálisis (8) de estudios prospectivos publicado en el 2012. El análisis agregado de 5 estudios de cohortes que evaluaron la asociación entre el consumo de pescado y la incidencia de insuficiencia cardiaca observó que un mayor consumo disminuyó el riesgo un 15%.

El metaanálisis de Kotwal et al (9), que incluyó 20 estudios que utilizaron suplementos dietéticos, intervenciones dietéticas o ambos en comparación con placebo o dieta habitual, con una población de 63.000 participantes no encontró beneficios en términos de reducción de la variable principal (compuesta de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular), mortalidad total, muerte súbita, eventos coronarios, arritmias o eventos cerebrovasculares. Se observó una reducción en la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, la heterogeneidad sustancial no explicada hallada en estos resultados hace difícil extraer una conclusión clara.

En otro metaanálisis (10) de 18 ECA y 11 estudios de cohortes publicado en el 2012, no hubo disminución de la mortalidad total estadísticamente significativa (RR de 0,95; IC95% de 0,89 a 1,01), aunque si se observó una reducción de la mortalidad cardiovascular (RR de 0,89; IC95% de 0,83 a 0,93). En el análisis de meta-regresión dosis-respuesta de los estudios de cohortes, sugieren evidencia de una asociación entre el mayor consumo de omega-3 con menor riesgo de mortalidad cardiaca hasta un límite de 0,20 g/día.

En el metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos de Larsson (11), realizado con el objetivo de analizar la relación entre el consumo de pescado e ictus, se encontró que el consumo de pescado se asociaba débilmente de forma inversa con el riesgo de ictus (RR 0.94; IC95% de 0.89 a 0.99). Sin embargo, en un metaanálisis (12) posterior de la misma autora con el objetivo de analizar la relación entre el consumo de omega-3 y riesgo de ictus, no se obtuvo diferencias en ictus total entre la categoría de mayor consumo en comparación a la de menor consumo de omega-3.

En la evaluación del efecto de los omega-3 en las variables de morbimortalidad hemos utilizado el metaanálisis de Rizos et al (13) (2012) para la evaluación GRADE. La razón de esta elección se debe a la calidad del metaanálisis y a que incluye todos los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta el 2012, incluido el estudio ORIGIN realizado en una muestra de 12.536 pacientes y publicado el mismo año.

En este metaanálisis de Rizos, se valoró el papel de los omega-3 en los resultados cardiovasculares mayores. En la mayoría de los estudios incluidos en dicho meta-análisis incluyeron pacientes en prevención secundaria. No se observó asociación entre los suplementos de omega-3 en la dieta y mortalidad por todas las causas (RR de 0,96; IC95% de 0,91 a 1,02)). La utilización de omega-3 no redujo la mortalidad cardiaca, la muerte súbita, el infarto de miocardio ni el riesgo de ictus.

Posteriormente a este metaanálisis se ha publicado un ensayo clínico (14) en 12.513 pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular o enfermedad arteriosclerótica pero no infarto de miocardio. Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente a recibir una cápsula diaria conteniendo 1 g de ácidos omega-3 o placebo. Tras un seguimiento de 5 años no se encontró diferencia en la reducción de eventos en la variable principal (muerte cardiovascular o ingreso hospitalario por causas cardiovasculares) entre el grupo asignado a los ácidos grasos omega-3 y placebo.

Varios metaanálisis (15-17) de ensayos clínicos han sido publicados en 2013. Uno (15) realizado en pacientes con IM reciente, pendientes de angioplastia programada o portadores de desfibrilador implantable, analizó el efecto de omega-3 comparado con placebo en prevención de la muerte súbita o arritmias ventriculares fatales. En un total de 32.919 pacientes aleatorizados, que utilizaron suplementos de omega-3 entre 0,5 a 1,08 g/día no se observó una reducción del riesgo de muerte súbita o arritmias ventriculares (OR=0,82; IC95% de 0,60 a 1,21). Sin embargo, la heterogeneidad encontrada (I^2=55,2%) hace que los resultados deban ser analizados con reservas.

El otro metaanálisis (16) se realizó en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. Se incluyeron 11 ECA no encontrándose diferencias en mortalidad total ni ictus entre los pacientes asignados a suplementos de omega-3 y el grupo placebo. Se encontró una reducción en el riesgo de muerte coronaria, muerte súbita e infarto de miocardio. Sin embargo, en el análisis de influencia se observó que el efecto protector en estas variables desaparecía si se excluía el estudio GISSI.

Fitosteroles

No hay publicados hasta la fecha actual ensayos clínicos que investiguen el efectos de los fitosteroles (estanoles/esteroles) en la reducción de eventos cardiovasculares. Todos los estudios se han dirigido a conocer el efecto de estos esteroles vegetales en el perfil lipídico.

Hemos encontrado varios metaanálisis (18-23) que han tenido como objetivo, la mayoría de ellos, estudiar el efecto de los fitosteroles en los lípidos séricos en pacientes hipercolesterolémicos.

En una RS del 2009 (18), que incluyó 8 ECA con 306 pacientes y dirigida a estudiar el efecto de los esteroles/estanoles en los lípidos séricos en pacientes hipercolesterolémicos en tratamiento con estatinas, se observó una reducción adicional de 14 mg/dl del CT y de 13,26 mg/dl en el LDL, sin modificación en el HDL ni TG.

No parece que el uso de uno u otro esterol vegetal (esterol/estanol) tenga diferencias en el efecto sobre el perfil lipídico. En un metaanálisis (19) que compara el efecto de los esteroles vs estanoles en el nivel de lípidos séricos no muestra diferencias clínicamente relevantes en CT, LDL, HDL o TG.

Un meta-análisis (20) publicado en 2012 se dirigió a investigar si existe asociación entre la concentración sérica de 2 esteroles (sitosterol/campesterol) y la enfermedad cardiovascular. Se utilizaron para ello estudios de cohortes, transversales y casos-controles. No se encontró ninguna evidencia de asociación

entre las concentraciones de esteroles y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el análisis muestra una alta heterogeneidad entre los estudios, en parte debido al diferente diseño de los mismos, además de inconsistencia de los resultados, lo que no permite sacar conclusiones de este estudio.

Soja

No se han realizado ensayos clínicos que investiguen el efecto de la soja en la reducción de eventos cardiovasculares.

Los estudios realizados (24-26) han sido dirigidos al estudio de variables subrogadas (efectos sobre los lípidos o sobre indicadores de progresión de la aterosclerosis).

En este sentido, en un ensayo clínico (27) reciente realizado en mujeres postmenopáusicas entre 45 y 92 años, los suplementos de isoflavonas de soja no redujeron la progresión de la aterosclerosis subclínica en este grupo de mujeres.

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

Pregunta Nº 15: ¿Son eficaces los alimentos funcionales, los suplementos vitamínicos y los complementos dietéticos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?

C: suplementos de ácidos grasos omega-3 vs. Placebo/otra dieta

Población: *población con alteración lipídica*
Intervención*: suplementos de ácidos grasos omega-3*
Comparación*: placebo/otra dieta*
Perspectiva: *clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Moderada</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Alta</td></tr><tr><td>2. Mortalidad cardíaca</td><td>Alta</td></tr><tr><td>3. Muerte súbita</td><td>Alta</td></tr><tr><td>4IAM</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>5. Ictus</td><td>Alta</td></tr></table></td><td>Los acidos grasos omega-3 no se asocian a una reducción de la muerte por todas las causas, muerte cardiaca, muerte súbita, IAM o ictus en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.</td><td></td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td><td>Probablemente los riesgos/inconvenientes superan los beneficios</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Balance</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>2. Mortalidad cardíaca</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>3. Muerte súbita</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>4. Infarto de miocardio</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>5. Ictus</td><td>Sin efecto</td></tr></table></td><td>Ausencia de beneficio de los acidos grasos omega 3.
Riesgo de efectos adversos gastrointestinales aumentado.
Falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo.</td><td></td></tr>
</table>

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿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	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo	En la población general está muy extendida la idea de que el consumo de ácidos grasos omega-3 es beneficioso a nivel cardiovascular (evidencias antgeriores, campañas publicitarias en televisión, …)	
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo En desacuerdo	Con omega-3 ante la ausencia de beneficio cualquier coste es alto.	

Balance de las consecuencias:	
Suplementos de ácidos grasos omega-3 vs. Placebo/otra dieta	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
Recomendación:	
Suplementos de ácidos grasos omega-3 vs. Placebo/otra dieta	**No se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

No se recomienda utilizar suplementos de omega-3 para disminuir la morbimortalidad cardiovascular, ni en prevención primaria ni secundaria.
No se recomienda utilizar suplementos de fitosteroles en la prevención de la enfermedad cardiovascular.
No se recomienda la utilización de soja en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Los últimos estudios y metaanálisis no han observado que los suplementos de omega-3 disminuyan la morbimortalidad cardiovascular.
No hay evidencia que sustente la utilización de fitosteroles o soja en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Consideraciones para la implementación:

La intervención, en este caso, la no utilización de alimentos funcionales para la prevención de la enfermedad cardiovascular, requiere la información a los profesionales sanitarios y a la población.

Factibilidad:

Su aplicación es factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Se requieren estudios de morbimortalidad sobre la eficacia del empleo de fitosteroles y soja para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	"Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fish oils"[Mesh]l AND "Cardiovascular Disease"[Mesh] OR Coronary Diseases [Mesh]AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fish oils"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Coronary Disesase"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])). "Phytosterols"[Mesh] OR "Plant Sterols"[Mesh] OR "Beta-Sitosterol Sulfate"[Mesh] OR "Campesterol"[Mesh]AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]] OR "Coronary Disesase"[Mesh] OR "Coronary Heart Disease"[Mesh]AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); "Phytosterols"[Mesh] OR "Plant Sterols"[Mesh] OR "Beta-Sitosterol Sulfate"[Mesh] OR "Campesterol"[Mesh]AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]] OR "Coronary Disesase"[Mesh] OR "Coronary Heart Disease"[Mesh]AND AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])). (("Soy Foods"[Mesh] OR "Soybean Proteins"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR "Coronary Disease"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).	Enero 2008 – Septiembre 2013
Embase (Ovid)	"Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fish oils"[Mesh]l AND "Cardiovascular Disease"[Mesh] OR Coronary Diseases [Mesh]AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Fish oils"[Mesh] AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Coronary Disesase"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])). "Phytosterols"[Mesh] OR "Plant Sterols"[Mesh] OR "Beta-Sitosterol Sulfate"[Mesh] OR "Campesterol"[Mesh]AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]] OR "Coronary Disesase"[Mesh] OR "Coronary Heart Disease"[Mesh]AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]); "Phytosterols"[Mesh] OR "Plant Sterols"[Mesh] OR "Beta-Sitosterol Sulfate"[Mesh] OR "Campesterol"[Mesh]AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]] OR "Coronary Disesase"[Mesh] OR "Coronary Heart Disease"[Mesh]AND AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])). (("Soy Foods"[Mesh] OR "Soybean Proteins"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR "Coronary Disease"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).	Enero 2008 – Septiembre 2013
Cochrane (Willey)	Fatty acids omega 3	Enero 2008 – Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Rizos 2012	**Sí**

Anexo III. Bibliografía.

(1) Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clin Cardiol 2009;32:365-72.

(2) Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord 2010;10:24.

(3) Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. Circulation 2010;122:2152-9.

(4) Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Group AOT. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med 2010;363:2015-26.

(5) Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. Bmj 2010;341:c6273.

(6) 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.

(7) Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. Bmj 2012;345:e6698.

(8) Djoussé L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. Clin Nutr 2012;31:846-53.

(9) Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. Circulation Cardiovascular quality and outcomes 2012;5:808-18.

(10) Trikalinos TA, Lee J, Moorthy D, Yu WW, Lau J, Lichtenstein AH, et al. Effects of Eicosapentanoic Acid and Docosahexanoic Acid on Mortality Across Diverse Settings: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials and Prospective Cohorts. Technical Review 17, Vol. 4. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10055-1.). AHRQ Publication No. 12-EHC040-EF. 2012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.

(11) Larsson SC, Orsini N. Fish consumption and the risk of stroke: a dose-response meta-analysis. Stroke 2011;42:3621-3.

(12) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. Eur J Epidemio 2012;27:895-901.

(13) Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. Jama 2012;308(10):1024-33.

(14) Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. N Engl J Med 2013;368:1800-8.

(15) Khoueiry G, Abi Rafeh N, Sullivan E, Saiful F, Jaffery Z, Kenigsberg DN, et al. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias? A meta-analysis of randomized trials. Heart Lung 2013;42:251-6.

(16) Casula M, Soranna D, Catapano AL, Corrao G. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. Atherosclerosis Supplements 2013;14:243-51.

(17) Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Richter D, znaouridis K, oakeimidis N, tefanadis CI. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements dose and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology 2013 Mar 12;61(10_S).

(18) Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Nutr 2009;28:517-24.

(19) Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. J Am Diet Assoc 2010;110:719-26.

(20) Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, et al. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2012;33:444-51.

(21) Wu T, Fu J, Yang Y, Zhang L, Han J. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr 2009;18:179-86.

(22) Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice 2009;84:e33-e37.

(23) Shaghaghi M.A., Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. J Acad Nutr Diet 2013 Nov;113(11):1494-503.

(24) Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J, Messina MJ. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: a Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases 2012;22:182-91.

(25) Harland JI, Haffner TA. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. Atherosclerosis 2008;200:13-27.

(26) Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. 2011;30:79-91.

(27) Hodis HN, Mack WJ, Kono N, Azen SP, Shoupe D, Hwang-Levine J, et al. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. Stroke 2011;42:3168-75.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 17
¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE MÁS EFECTIVO EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

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, ensayos clínicos aleatorizados

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 farmacológicos y reducir la dosis o cambiar a otra estatina. Si persite 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	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. 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). 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. 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. No se debe ofrecer de forma rutinaria estatinas de mayor potencia en personas en prevención primaria de la ECV. 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. No se debe ofrecer ácido nicotínico para la prevención primaria de la ECV. 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. No se debe ofrecer la combinación de resinas, fibratos, o ácido nicotínico con estatinas en la prevención primaria de la ECV. No se debe ofrecer la combinación de un suplemento de aceite de pescado con estatinas para la prevención primaria de la ECV.		

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/Revisiónsistemática	
Elaboraciónparcial	**X**
Elaboración de novo	

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

Criteriosselecciónestudios	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, Rotaeche 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).

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.

Comparación: Estatinas vs. Placebo/atención habitual

Estatinas valoradas enlos 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace9: Ictus fatales												

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		
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	□□□□ BAJA	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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace14: Pacientes que interrumpen el tratamient												
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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ 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	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE

[1]Sólo 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)

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

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

[5]Dos 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 del43%.

[6]I^2 =68%.

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

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

[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.

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 (RR1.18; 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 *TherapeuticsLetter* (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 sobrestimación 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 Nº 17: ¿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*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr>
<td>CALIDAD</td>
<td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td>
<td>Moderada</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces*:</th><th>Calidad</th></tr>
<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>
</table>
*Solo se han incluido los desenlaces totales
</td>
<td>El tratamiento con estatinas en prevención primaria reduce el riesgo de eventos coronarios, eventos cardiovasculares y revascularizaciones, también reduce el riesgo de ictus, aunque en menor magnitud que los eventos coronarios y podría reducir el riesgo de mortalidad total, sin embargo para esto último los datos con contradictorios.
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.</td>
<td>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.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes</td>
<td colspan="2">
<table>
<tr><th>Desenlaces*:</th><th>Balance</th></tr>
<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>
</table>
*Solo se han incluido los desenlaces totales
</td>
<td>En prevención primaria de la enfermedad cardiovascular debe tenerse en cuenta el riesgo cardiovascular basal del paciente para inicio del tratamiento.</td>
<td>Es sabido que el uso de estatinas aumenta el riesgo de DM y miopatias (ver pregunta Nº 11).</td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces</td>
<td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes

Opiniones probablemente similares</td>
<td>Incierto

Incierto</td>
<td></td>
<td>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.</td>
</tr>
</table>

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Incierto Incierto		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.

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 (HTA, tabaquismo etc).

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 de colesterol superiores a 320 mg/dl y/o a 230 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]))	Enero 2008-Septiembre 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]))	Enero 2008-Septiembre 2013
Cochrane**** **(Wiley)**	Statins, statins and primary prevention.	Enero 2008-Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: EvidenceUpdates.

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
Cocrhane 2013	Sí

Anexo III. Bibliografía.

(1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia 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, Devereaux 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.

PREGUNTAS CLÍNICAS Nº 18 - 19
¿CUÁNDO HAY QUE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Esta pregunta se subdivide en dos:

18. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo?

Pacientes	Pacientes con Síndrome Coronario Agudo (IAM, Angina)
Intervención	Tratamiento precoz con estatinas
Comparación	Tratamiento diferido con estatinas
Resultados	Mortalidad global, mortalidad CV, reinfartos, nuevos eventos coronarios, ACVs
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs, estudios de cohortes

19. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular agudo?

Pacientes	Pacientes con accidente cerebrovascular agudo
Intervención	Tratamiento precoz con estatinas
Comparación	Tratamiento diferido con estatinas
Resultados	Mortalidad global, mortalidad CV, reinfartos, nuevos eventos coronarios, ACVs
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs, estudios de cohortes

2. Introducción.

En cuanto al síndrome coronario agudo, en la anterior versión de la guía se recomienda que, con independencia de las cifras basales de colesterol total y c-LDL, en los individuos que son dados de alta tras un síndrome coronario agudo se inicie el tratamiento con estatinas a dosis moderadas.

En pacientes con ictus isquémico de origen aterotrombótico y sin cardiopatía isquémica, se señala que se debe iniciar tratamiento con estatinas a dosis moderadas junto con otras recomendaciones sobre estilo de vida. El inicio del tratamiento con estatinas debe ser independiente de la cifra basal de c-LDL. En aquellos pacientes con un ictus previo en tratamiento con estatinas que no han conseguido cifras de c-LDL < 100 mg/dl, se podría aumentar la dosis de estatinas después de informar 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
NICE 2008	**Recomendaciones** 7.1.3 Si una persona tiene un síndrome coronario agudo, el tratamiento con estatinas no debe ser retrasado hasta que los niveles de lípidos estén disponibles. Se debe de realizar una extracción sanguínea de lípidos en ayunas alrededor de 3 meses después del inicio del tratamiento. 7.1.4 Se recomienda el tratamiento con estatinas en adultos con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular.[15] 7.1.5 La decisión de iniciar la terapia con estatinas se debe hacer después de una discusión informada entre el médico responsable y la persona acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento con estatinas, teniendo en cuenta los factores adicionales, tales como las comorbilidades y la esperanza de vida. [16] 7.1.6 Cuando se ha tomado la decisión de prescribir una estatina, se recomienda que el tratamiento por lo general se debe iniciar con un fármaco con un bajo coste de adquisición (teniendo en cuenta la necesaria dosis diaria y el precio del producto por dosis). [20] No hay una recomendación expresa sobre cuando hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con ACV aunque en términos de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (A. *People with the following: Angina, stroke, transient ischaemic episode, peripheral arterial disease or other symptomatic atherosclerotic disease*), se recomienda que tras una evaluación inicial de factores y hábitos de riesgo, la utilización de SIMVASTATINA 40 y si no se logra con la dosis inicial alcanzar niveles de colesterol total de <4 mmol / L o de LDL colesterol de <2 mmol/l, se debería aumentar hasta 80 mg de simvastatina o estatinas de costo y potencia similar.	(15) Baigent C, 2005 (MA) (16) Bastuji-Garin S, 2002 (Obs) (20) Beswick AD, 2008 (RS)	

Resumen GPC Base:

En el síndrome coronario agudo, la decisión de iniciar el tratamiento con estatinas debe de realizarse después de haber informado y discutido entre médico y paciente los riesgos y los beneficios del tratamiento, teniendo en cuenta otros aspectos como la comorbilidad y la expectativa de vida. Cuando se ha tomado la decisión de prescribir una estatina, se recomienda que el tratamiento por lo general se debe iniciar con un fármaco con un bajo coste de adquisición (teniendo en cuenta la necesaria dosis diaria y el precio del producto por dosis).

En cuanto al accidente cerebrovascular, no hay una recomendación expresa sobre cuando hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con ACV aunque en términos de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (A. People with the following: Angina, stroke, transient ischaemic episode,

peripheral arterial disease or other symptomatic atherosclerotic disease), se recomienda que tras una evaluación inicial de factores y hábitos de riesgo, la utilización de simvastatina 40 y si no se logra con la dosis inicial alcanzar niveles de colesterol total de <4 mmol/l o de LDL colesterol de <2 mmol / l, se debería aumentar hasta 80 mg de simvastatina o estatinas de costo y potencia similar.

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	ECAs 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, Rotaeche 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).

GRADE evidence profile

Pregunta 18. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento hipolipemiante en pacientes con síndrome coronario agudo?
Bibliografía: Vale N, Nordmann A, Schwartz G, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, Ostadal P, Macin S, Liem A, Mills E, Bhatnagar N, Bucher H, Briel M. Estatinas para el síndrome coronario agudo (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 6. Art. No.: CD006870. DOI: 10.1002/14651858.CD006870

Comparación: tratamiento precoz con estatinas versus placebo o atención habitual en pacientes con síndrome coronario agudo

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: Variable combinada de IAM no fatal, ACV no fatal y número total de muertes (a los 3 -6 meses)												
11	ECA	serio[1,2]	no seria	no seria	no seria[2]	Poco probable	358/4834 (7,4%)	385/4791 (8%)	0,93 (de 0,81 a 1,06)	6 menos por 1000 (de 15 menos a 69 más)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad por todas las causas a los 3-6 meses												
12	ECA	serio[1,2]	no seria	no seria	no seria	Poco probable	121/4889 (2,5%)	135/4844 (2,8%)	0,90 (de 0,70 a 1,14)	3 menos (de 8 menos a 4 más)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace4: IAM fatal y no fatal (a los 3-6 meses)												
10	ECA	serio[1,2]	no seria	no seria	no seria	Poco probable	279/4784 (5,8%)	308/4753 (6,5%)	0,91 (de 0,77 a 1,06)	6 menos (de 15 menos a 4 más)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace5: ACVA fatal y no fatal (a los 3-6 meses)												
7	ECA	serio[1,2]	no seria	no seria	no seria	Poco probable	29/4276 (0,68%)	42/4260 (0,99%)	0,72 (de 0,45 a 1,16)	3 menos (de 5 menos a 2 más)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace6: Angina inestable a los 3-6 meses												
9	ECA	seria[1]	no seria[3]	no seria	no seria	Poco probable	213/4401 (4,8%)	275/4369 (6,3%)	0,76 (de 0,59 a 0,96)	15 menos (de 3 menos a 26 más)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace7: Procedimientos de revascularización (bypass, angioplastia) a los 3-6 meses												
9	ECA	seria[1,2]	no seria	no seria	no seria	Poco probable	450/4759 (9,5%)	473/4715 (10%)	0,92 (de 0,78 a 1,08)	8 menos (de 22 menos a 8 más)	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace8: Fallo cardíaco agudo												
2	ECA	no serio	no seria	no seria	seria[2]	Poco probable	85/3803 (2,2%)	98/3780 (2,6%)	0,86 (de 0,65 a 1,15)	4 menos (de 9 menos a 4 más)	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE
Desenlace9: Rabdomiolisis												
1	ECA	no serio	no seria	no seria	seria[2]	Muy probable[4]	3/2265 (0,13%)	0/2232 (0%)	6,90 (de 0,36 a 133,47)	-	□□□□ BAJA	IMPORTANTE

[1] Los estudios más grandes tuvieron ocultación de la asignación y cegamiento para pacientes, cuidadores y evaluadores de resultado, sin embargo en los demás, la ocultación de la asignación de estudios sigue siendo poco clara. Los análisis de sensibilidad con estudios de calidad alta hizo que no cambiara la estimación puntual.
[2] El intervalo de confianza incluye efectos que sugieren beneficio, así como ningún beneficio, por lo tanto por este dato junto a la preocupación sobre el riesgo de sesgo, hemos decidido rebajar en un nivel al considerar esta imprecisión.
[3] Hay heterogeneidad moderada entre los estudios incluidos en el análisis de la angina inestable a los 4 meses (I2 = 33%). El análisis del subgrupo de ensayos con evaluación cegada (debido al posible componente subjetivo para el diagnóstico de angina inestable) fue estadísticamente significativa, pero la reducción estimada del riesgo fue menor. En general hemos decidido rebajar en un nivel al considerar la heterogeneidad y los problemas que quedan por el riesgo de sesgo.
[4] El IC incluye la posibilidad de que se den tanto los daños como los beneficios y sólo hay 3 eventos de rabdomiolisis en total, por lo que hemos decidido rebajar por 2.

Pregunta 19. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento hipolipemiante en pacientes con antecedentes de acccidente cerebrovascular?
Bibliografía: Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2011, Issue 8. Art. No.: CD007551. DOI: 10.1002/14651858.CD007551.pub2**.**

Comparación: Estatinas frente a placebo o ningún tratamiento administradas desde las 2 primeras semanas desde un ACV o AIT

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 por el ACV isquémico a los 30 días del evento agudo												
6	ECA	Serio[1]	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	0/259	0/185	-	-	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad por el efecto de los tratamientos, sangrados e infecciones a los 30 días del evento agudo.												
6	ECA	Serio[1]	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	0/259	0/185	-	-	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Muerte por todas las causas												
7	ECA	Serio[1]	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	14/270 (5,2%)	8/161 (5%)	1,51 (de 0,60 a 3,81)	23 más por 1000 (de 19 menos a 116 más)	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace4: Rabdomiolisis												
3	ECA	Serio[1]	No seria	No seria	Seria[2]	Poco probable	0/139	0/135	-	-	□□□□ BAJA	IMPORTANTE

[1]Se consideró que solamente los estudios FASTER 2007 y Montaner 2008 presentaban riesgos de sesgo bajo y moderado, respectivamente. Se consideró que el resto de estudios tenía un alto riesgo de sesgo. Cuatro estudios (Dib 2006; Kurzepa 2008; Zhang 2009; Zhao 2005) habían desenmascarado las comparaciones.
[2] Pocos o ningún evento y estudios con n pequeña

Resumen de la evidencia.

Síndrome coronario agudo

La iniciación de la terapia con estatinas dentro de los 14 días siguientes a la aparición del Síndrome Coronario Agudo produce tendencias favorables, pero no reduce significativamente los resultados de la variable compuesta principal (muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) ni al mes, ni a los 4, ni a los 12 meses de iniciado el tratamiento. Sin embargo el inicio temprano de la terapia con estatinas reduce de forma significativa la aparición de angina inestable a los 4 meses tras el Síndrome Coronario Agudo y los procedimientos de revascularización a los 12 meses.

Esta revisión sistemática (1) confirma que el tratamiento temprano con estatinas en el Síndrome Coronario Agudo se considera segura, incluso cuando se utilizan dosis altas de estatinas. No obstante se debe prestar especial atención a los síntomas musculares en estos pacientes, sobre todo en los que están siendo tratados con Simvastatina 80 mg.

Accidente cerebrovascular

Previamente a la publicación de esta Revisión Sistemática (RS) (2) se había sugerido que las estatinas son efectivas durante la fase aguda del accidente cerebrovascular isquémico (3;4), aunque en un ensayo posterior (5) no se confirmó esta hipótesis. Los posibles mecanismos de acción positivos de las estatinas durante un accidente cerebrovascular isquémico agudo pueden ser de dos tipos: un efecto neuroprotector, que limita el daño y mejora la recuperación; y un efecto preventivo de la recurrencia temprana. El objetivo de la presente RS (2) era por tanto cuantificar los posibles efectos beneficiosos de las estatinas en el tratamiento agudo de los eventos cerebrovasculares isquémicos (tanto los accidentes isquémicos transitorios (AIT) como el accidente cerebrovascular isquémico). Se incluyeron 8 ECA con 625 participantes. Sólo un estudio se consideró con “bajo riesgo” de sesgo. Los ocho estudios publicados no aportaron suficientes datos para evaluar los resultados primarios y secundarios programados. Ningún paciente murió a causa de un accidente cerebrovascular isquémico ni de los efectos adversos de los fármacos, hemorragias o infecciones entre los 444 participantes de los seis estudios que informaron estos resultados. El tratamiento con estatinas no redujo la mortalidad por todas las causas en comparación con el placebo o ningún tratamiento (OR 1,51; IC del 95%: 0,60 a 3,81) en los 431 pacientes reclutados en siete estudios. No se presentaron casos de rabdomiolisis en los 274 pacientes reclutados en tres estudios. Se concluye por tanto que los ensayos aleatorios no aportaron suficientes datos para establecer si las estatinas son seguras y efectivas en los casos de accidente cerebrovascular isquémico agudo y en el AIT.

En fecha posterior a esta Revisión Sistemática se ha publicado un metanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos (6) en el que los datos observacionales sugieren una asociación entre el tratamiento con estatinas antes de inicio del accidente cerebrovascular o dentro de las primeras 72 horas y la mejora de los resultados (mejoría funcional en la escala NIHSS a los 30 y 90 días tras el alta y disminución del riesgo de muerte desde el mes hasta el año tras el ACV), lo cual es parcialmente

apoyado por datos de los 3 ECAs. Sin embargo, los autores hacen hincapié en que no se recomienda la prescripción rutinaria de estatinas en la fase aguda de un ACV puesto que no queda claro si el inicio de tratamiento con estatinas muy temprano después de un accidente cerebrovascular es mejor que hacerlo más tarde durante la estancia hospitalaria del paciente.

Teniendo en cuenta las preocupaciones acerca de los posibles efectos de las estatinas sobre el riesgo de transformación hemorrágica, los resultados del análisis de subgrupos en las personas tratadas con la trombolisis, dadas las limitaciones del mismo, orientan a que los datos no indican que la trombolisis tenga que ser suspendida en aquellos pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico agudo y que ya tomaban estatinas previamente.

Los autores continúan diciendo que sus análisis ponen de manifiesto la necesidad de poner en marcha grandes ECA para investigar la eficacia y seguridad del tratamiento con estatinas en el ictus isquémico agudo. Los estudios en curso, como NEUSTART II (A Phase 2 safety and pilot efficacy study of lovastatin for the treatment of acute ischemic stroke), EUREKA (Los efectos de un uso muy temprano de la rosuvastatina en la prevención la recurrencia de ictus isquémico) y STARS07 tratamiento con reperfusión aguda con simvastatina) podrían proporcionar una valiosa información sobre la eficacia y seguridad de las mismas en un futuro.

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

Pregunta Nº 18: ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento hipolipemiantes en pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo?

Población: *Pacientes con Síndrome Coronario Agudo (IAM, Angina)*
Intervención*: Tratamiento precoz con estatinas*
Comparación*: Tratamiento diferido con estatinas*
Perspectiva: *clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Moderada</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>2. Eventos coronarios</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>3. Eventos cardiovasculares</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>4. Ictus</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>5. Eventos adversos</td><td>Moderada</td></tr></table></td><td>Se considera moderada porque aunque la calidad de algunos estudios es alta, hay varios estudios con riesgo de sesgo.</td><td></td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td><td>Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Balance</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>2. Eventos coronarios</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>3. Eventos cardiovasculares</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>4. Ictus</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>5. Eventos adversos</td><td>Pocos riesgos/inconvenientes</td></tr></table></td><td></td><td></td></tr>
</table>

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿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 De acuerdo		
RECURSOS	¿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	Incierto Incierto		

Balance de las consecuencias:	
Tratamiento precoz con estatinas vs. Tratamiento diferido con estatinas	Las consecuencias deseadas probablemente superen las consecuencias no deseadas
Recomendación:	
Tratamiento precoz con estatinas vs. Tratamiento diferido con estatinas	**Se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda que, con independencia de las cifras basales de colesterol total y c-LDL, en los individuos que son dados de alta tras un síndrome coronario agudo se inicie el tratamiento con estatinas, considerándose seguras las dosis altas de las mismas exceptuando la dosificación de simvastatina 80 mg.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

El inicio temprano del tratamiento con estatinas a dosis moderadas o altas en el transcurso de 14 días después del SCA reduce significativamente la ocurrencia de angina inestable y de procedimientos de revascularización a los cuatro y a los 12 meses respectivamente. Pese a que esta intervención tiene tendencias favorables pero no reduce de forma significativa la muerte, el infarto de miocardio, ni el accidente cerebrovascular hasta los cuatro meses después del evento índice, entendemos que su efectividad en la reducción de los episodios de angina inestable justifica ampliamente la recomendación de su utilización puesto que por el momento, con excepción de simvastatina 80 mg, se ha mostrado como una intervención segura.

Factibilidad:

La recomendación es factible en nuestro ámbito.

Pregunta Nº 19: ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular agudo?

Población: *Pacientes con Accidente Cerebrovascular Agudo*
Intervención: *Tratamiento precoz con estatinas*
Comparación: *Tratamiento diferido con estatinas*
Perspectiva: *clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Baja</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>1. Mortalidad por ACV</td><td>Baja</td></tr><tr><td>2. Mortalidad por efectos del tratamiento</td><td>Baja</td></tr><tr><td>3. Mortalidad por todas las causas</td><td>Baja</td></tr><tr><td>4. Rabdomiolisis</td><td>Baja</td></tr></table></td><td>No se produjo ningún evento de muerte a los 30 días de seguimiento ni por ACV ni por efectos del tratamiento ni en el grupo de intervención ni el e control. Pese a estos resultados los autores concluyen que las pruebas provenientes de estos ensayos no bastan para establecer si las estatinas son seguras y efectivas durante el accidente cerebrovascular isquémico agudo o el AIT</td><td>Se consideró que solo los estudios FASTER y Montaner presentaban un riesgo de sesgo bajo y moderado respectivamente y que el resto tenían u riesgo de sesgo elevado por desenmascarar las comparaciones. Se le rebajó dos grados por ellos.</td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td><td>Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Balance</th></tr><tr><td>1. Mortalidad por ACV</td><td>Beneficio importate/ modesto</td></tr><tr><td>2. Mortalidad por efectos del tratamiento</td><td>Pocos riesgos/inconvenientes</td></tr><tr><td>3. Mortalidad por todas las causas</td><td>Beneficio importante/modesto</td></tr><tr><td>4. Rabdomiolisis</td><td>Pocos riesgos/ inconvenientes</td></tr></table></td><td>La Revisión Sistemática no aclara si el inicio de tratamiento con estatinas de forma temprana después de un accidente cerebrovascular es mejor que hacerlo más tarde durante la estancia hospitalaria del paciente.</td><td></td></tr>
</table>

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

Balance de las consecuencias:	
Tratamiento precoz con estatinas vs. Tratamiento diferido con estatinas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
Recomendación:	
Tratamiento precoz con estatinas vs. Tratamiento diferido con estatinas	**Se sugiere no considerar la opción**

Redacción de la recomendación:

Se sugiere no considerar la opción de tratar con estatinas de forma temprana (en las dos primeras semanas tras el evento) a los pacientes que hayan sufrido un ACV o un AIT.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Dado que los estudios no aclaran si el inicio de tratamiento con estatinas de forma temprana después de un accidente cerebrovascular es mejor que hacerlo más tarde durante la estancia hospitalaria del paciente, hasta no disponer de nuevos estudios más concluyentes, se sugiere no considerar esta opción de tratamiento.

Factibilidad:

La recomendación es factible en nuestro ámbito.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Cochrane Library	**Sindrome coronario agudo** 1. coronary acute syndrom.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 2. acute coronary.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 3. acute coronary syndrom.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 4. hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 5. early therapy.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 6. early treatment.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 7. coronary disease.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 8. coronary diseases.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 9. Myocardial Infarction.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 10. statine.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 11. statin.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 12. statins.mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text] 13. 4 or 11 or 12 14. 5 or 6 15. 1 or 2 or 3 16. 5 or 6 17. 7 or 8 18. 9 or 15 or 17 19. 13 and 14 and 15 and 16 and 17 and 18 **Accidente cerebrovascular** 1. stroke.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 2. strok.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 3. hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 4. statin.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 5. statine.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 6. statins.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	Enero 2007 – Junio 2014

	7. secondary prevention.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 8. Ischemic Stroke.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 9. TIA.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 10. Ischemic Attack, Transient.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 11. Cerebral Hemorrhage.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct] 12. 1 or 2 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 13. 3 or 4 or 5 or 6 14. 12 and 13 15. limit 14 to meta analysis 16. limit 15 to yr="2007 - 2014" 17. remove duplicates from 16 18. from 16 keep 60	
Medline/Embase(PubMed* o Ovid)**	**Síndrome coronario agudo** 1. coronary acute syndrom.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 2. acute coronary.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 3. acute coronary syndrom.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 4. hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 5. early therapy.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 6. early treatment.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 7. coronary disease.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 8. coronary diseases.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 9. Myocardial Infarction.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 10. statine.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 11. statin.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 12. statins.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 13. 4 or 11 or 12 14. 5 or 6 15. 1 or 2 or 3 16. 5 or 6 17. 7 or 8	Enero 2007 – Junio 2014

	18. 9 or 15 or 17 19. 13 and 18 20. 14 and 19 21. limit 20 to (meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews) 22. limit 21 to yr="2007 - 2014" **Accidente cerebrovascular** 1. stroke.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 2. strok.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 3. hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 4. statin.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 5. statine.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 6. statins.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 7. secondary prevention.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 8. Ischemic Stroke.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 9. TIA.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 10. Ischemic Attack, Transient.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 11. Cerebral Hemorrhage.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 12. early therapy.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 13. early treatment.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, ps, rs, ui] 14. 1 or 2 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 15. 3 or 4 or 5 or 6 16. 12 or 13 17. 14 and 15 and 16 18. limit 17 to (meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews) 19. limit 18 to yr="2007 - 2014".	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Vale N, 2011	Sí
Squizzato A, 2011	Sí

Anexo III. Bibliografía.

(1) Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(6):CD006870.

(2) Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(8):CD007551.

(3) Álvarez-Sabín J, Huertas R, Quintana M, Rubiera M, Delgado P, Ribó M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. Stroke 2007;38(3):1076-8.

(4) Cimino M, Gelosa P, Gianella A, Nobili E, Tremoli E, Sironi L. Statins: multiple mechanisms of action in the ischemic brain. Neuroscientist 2007;13(3):208-13.

(5) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. Lancet Neurology 2007;6(11):961-9.

(6) Ni CD, Callaly EL, Duggan J, Merwick A, Hannon N, Sheehan O, et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin Population Stroke Study. Stroke 2011 Apr;42(4):1021-9.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 20
¿CUÁNDO HAY QUE TRATAR CON ESTATINAS A PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA?

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 termino 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 (endarterectemía 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
NICE 2008	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. 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.	Heart Protection EstudioColaborativo., 2007).	

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/Revisiónsistemática	
Elaboraciónparcial	**X**

Elaboración de novo	

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

Criteriosselecciónestudios	ECAs 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, Rotaeche 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).

GRADE evidenceprofile.

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. DOI: 10.1002/14651858.CD000123.pub2. Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley& Sons, Ltd.

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		
Desenlace1: Eventos cardiovasculares totales (seguimiento de entre 12 y 60 meses)												
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	CRITICA
Desenlace2: Eventos coronarios totales (seguimiento de entre 12 y 60 meses)												
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	CRITICA
Desenlace3: ACVs totales (seguimiento de entre 12 y 60 meses)												
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	CRITICA
Desenlace4: Revascularización (seguimiento de entre 12 y 60 meses)												
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)	□□□□ ALTA	IMPORTANTE

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, acido 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 a parte 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 morbimortalidad.

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 claudicación intermitente o que hubieran sufrido procedimientos de revascularización arterial periférica, amputación o reparación de un aneurisma. De estos pacientes 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 Nº 20: ¿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*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Alta</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr><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></table></td><td>Las estatinas (simvastatina)han demostrado ser eficaces en la dismunción de eventos en pacientes con claudicación intermitente o revascularización y comorbilidad asociada (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y diabetes), ya que el mayor peso de los resultados proviene del estudio HPS (con simvatatina).</td><td></td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td><td>Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Balance</th></tr><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></table></td><td></td><td></td></tr>
</table>

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿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 De acuerdo		
RECURSOS	¿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		

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 claudicación intermitente o revascularización, 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.

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 morbimortalidad en pacientes con EAP.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed* o Ovid)**	1. Peripheral Arterial Disease/ 2. Peripheral Vascular Diseases/ 3. 1 or 2 4. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ 5. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ 6. 3 and 4 and 5 7. limit 6 to yr="2003 - 2013" 8. limit 7 to (yr="2007 - 2014" and humans and (meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews)) 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] 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] 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] 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] 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] 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] 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] 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] 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] 18. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 19. 9 or 10 or 11 20. 18 and 19	Enero 2007 – Junio 2014

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Embase (Ovid)	1. Peripheral Arterial Disease/ 2. Peripheral Vascular Diseases/ 3. 1 or 2 4. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ 5. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ 6. 3 and 4 and 5 7. limit 6 to yr="2003 - 2013" 8. limit 7 to (yr="2007 - 2014" and humans and (meta analysis or randomized controlled trial or systematic reviews)) 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] 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] 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] 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] 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] 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] 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] 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] 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] 18. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 19. 9 or 10 or 11 20. 18 and 19	Enero 2007 – Junio 2014

Anexo II. Evaluación: EvidenceUpdates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Aung PP, 2007	Sí
Heart ProtectionStudyCollaborativeGroup, 2007	No
Mondillo S, 2003	No
Mohler ER, 2003	Sí

Anexo III. Bibliografía.

(1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia 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.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 21
¿CUÁL ES LA DOSIS DE ESTATINAS QUE HAY QUE UTILIZAR PARA EL TRATAMIENTO EN PREVENCIÓN SECUNDARIA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

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

2. Introducción.

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

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

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

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	A todos los adultos con evidencia clínica de ECV se recomienda tratamiento con estatinas. 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) . Las personas con síndrome coronario agudo se debe tratar con estatina a dosis mayores/ intensas. Cualquier decisión de ofrecer una mayor intensidad con estatinas debería tener en cuenta las preferencias del paciente, informado comorbilidades, la polimedicación, y los beneficios y riesgos de tratamiento. El tratamiento para la prevención secundaria de la ECV se debe iniciar con simvastatina 40 mg. Si hay potencial de interacciones, o simvastatina 40 mg está contraindicada, se puede optar por una dosis más baja u otra alternativa, tal como la pravastatina En las personas que toman estatinas para prevención secundaria, considere aumentar a 80 mg de simvastatina o un medicamento de eficacia y coste de adquisición similar, si no se obtiene un colesterol total de menos de 4 mmol / litro (154.7 mg/dl) o un colesterol LDL de menos de 2 mmol / litro (77.3 mg/dl). Cualquier decisión de aumentar la dosis debe tener en cuenta informada las preferencias, las comorbilidades, los múltiples tratamientos con fármacos, y los beneficios y riesgos del tratamiento. Se deben monitorizar los niveles teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes no consigue 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).	Baigent C, Lancet. 2005; 366 (9493) :1267-1278.) Metanalisis Bastuji_garin S, J Hypertens. 2002; 20 (10) :1937-1980.) Beswick AD, Behar S,. Circulation. 2000; 102 (1) :21-27. Bhopal R, J Public Health. 2005; 27 (1) :93-100.	

Resumen GPC Base:
Tanto la anterior guía de Osakidetza como la guía, NICE recomiendan estatinas como tratamiento de elección en prevención cardiovascular secundaria. Ambas guías consideran la posibilidad de valorar dosis más altas de estatinas en pacientes que no logren objetivos de niveles lipídicos. La guía del NICE se diferencia en que recomienda dosis altas de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo.
La GPC de Osakidetza recomienda el uso de dosis moderadas de estatinas, tanto en pacientes con cardiopatía isquémica como en pacientes con ictus isquémico de origen aterotrombótico y sin cardiopatía.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

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

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

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

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

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, Rotaeche 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).

GRADE evidenceprofile

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

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

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
							Nº de 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 (seguimiento 2,5 años)												
10	ECA	no serio[1]	no seria[2]	no seria[3]	noseria	Poco probable	1791/20842 (8,6%)	1853/20804 (8,9%)	RR 0,92 (de 0,83 a 1,03)	7 menos por 1000 (de 15 menos a 3 más)	□□□□ ALTO	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
7	ECA	noserio	noseria	seria[3]	noseria	Poco probable	1012/20419 (5%)	1086/20374 (5,3%)	RR 0,89 (de 0,78 a 1,01)	6 menos por 1000 (de 12 menos a 1 más)[6]	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace3: Muerte coronaria + IM no fatal												
9	ECA	no serio[7]	noseria	seria[3]	noseria	Poco probable[9]	1490/15847 (9,4%)	1660/15798 (10,5%)	RR 0,9 (de 0.84 a 0,96)	11 menos por 1000 (de 4 a 17 menos)1 NNT 91 durante 2,5 años	□□□□ MODERADA	CRITICA[10]
Desenlace4: IM no fatal												
5	ECA	no serio[7]	noseria	seria[3]	noseria	Poco probable[9]	-	-	RR 0.82 (de 0,76 a 0,89)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace5: Ictus fatal y no fatal, no AIT												
10	ECA	no serio[7]	noseria	seria[3]	noseria	Poco probable[9]	576/21000 (2,7%)	669/20859 (3,2 %)	RR 0,86 (de 0,77 a 0,96)	4 menos por 1000 (de 1 menos a 7 menos)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace6: Mortalidad total en subgrupo síndrome coronario												
3	ECA	noserio	noseria	seria[3]	seria[16]	Poco probable	565/13181	581/13159	RR 0,75 (de 0,61a 0,91)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace7: Mortalidad cardiovascular en subgrupo síndrome coronario												
3	ECA	noserio	noseria	seria[3]	seria[16]	Poco probable	119/4508	0%	RR 0,74 (de	-[14]	□□□□	CRITICA

							(2,6%)		0,59 a 0,94)		ALTA	
Desenlace8: Incremento de riesgo de cáncer												
5	ECA	noserio	noseria	noseria	noseria	Poco probable	826	865	RR 0,95 (de 0,87 a 1,04)	-	□□□□ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace9: Incremento de riesgo de rabdomiolisis												
6	ECA	noserio	noseria	noseria	noseria	Poco probable	16	7	RR 1,70 (de 0,56 a 5,19)	-	□□□□ BAJA	IMPORTANTE

[1] 10 ECA (41,778 participantes) incluidos en la revisión: 20.919 recibieron dosis intensivas de estatinas y 20.859 dosis bajas o moderadas. 7 ECA reportaron métodos adecuados de aleatorización y OSA. Todos los ECA eran ciegos y con seguimiento adecuado. Los análisis de intención de tratar fueron utilizados en 8 ECA. La media de seguimiento fue de 0,5 a 6,7 años (media 2,5 años).
[2] I^2=38%
[3] dos de los ensayos grandes incluidos (PROVE-IT, AZ) y uno mas pequeño, Colivicchi, son en pacientes con síndrome coronario agudo, con una fisiopatología distinta a pacientes con enfermedad cardiovascular estable por lo que los resultados pueden no ser extrapolables a los efectos con posterioridad a la fase aguda. Solo el ensayo grande TNT y uno pequeño (Yu et al) comparaba dosis intensivas frente estándar. En el ensayo AZ e IDEAL usaban dosis bajas de estatina (simvastatina 20 mg) y en el PROVE-IT, SAGE y REVERSAL usaban una estatina menos potente (pravastatina)
[4] los autores dicen que la evidencia en esta variable no es concluyente segunanalisi de tamaño de informacion optimo. Haría falta aleatorizar otros 40000 pacientes mas de riesgo similar.
[5] I^2=34%
[6] NNT para prevenir una muerte cardiovascular cada año fue de 119 pacientes (IC 95% de 63 a 1.364).
[7] Los autores siguieron determinados pasos para minimizar errores y sesgos en cada etapa del proceso de revisión. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada utilizando métodos relevantes y la calidad parece razonable.
[8] I^2=0%
[9] Se buscaron bases de datos apropiadas para los ensayos relevantes, no había restricciones de idiomas y se trataron de identificar estudios no publicados.
[10] Los autores concluyen que la evidencia en esta variable es concluyente según el análisis de tamaño de información óptimo. Potencia 80%.
[11] NNT para prevenir un evento coronario o infarto de miocardio no fatal por año es de 250 pacientes (IC 95% de 162 a 735).
[12] I^2= 0%
[13] I^2= 0%
[14] NNT muerte cardiovascular = 119(IC95% de 63 a 1364) pacientes deben tratarse para prevenir un evento por año
[15] En un ensayo con dosis altas de simvastatina, CK aumenta 10 veces el límite superior asociada con miopatía fue más común con simvastatina 80mg que simvastatina 40mg (9 vs 1), y en otro ensayo de atorvastatina 80mg, CK aumenta dos veces el límite normal asociado a miopatía requirió discontinuar el tratamiento en dos pacientes.
[16;] IC muyamplio

Resumen de la evidencia.

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

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

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

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

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

Este metaanálisis realiza un análisis de subgrupos de los tres ensayos incluidos con pacientes con síndrome coronario agudo (A-Z, PROVE-IT, Colivicchi et al). En estos pacientes, sí se observó una disminución de la mortalidad por todas las causas (RR: 0.75; IC95%: 0.61-0.91) y mortalidad cardiovascular (RR: 0.74; IC95%: 0.59-0.94) con el tratamiento intensivo (simvastatina40-80 mg, atorvastatina 80 mg). NNT: 119 (IC95%: 63-1.364), esto es, se deberían tratar 119 pacientes para prevenir para prevenir una muerte por enfermedad cardiovascular por/cada año. No se observaron diferencias en otros resultados CV. También otros metanalisis han encontrado reducción en la mortalidad

por todas las causas en pacientes con síndrome coronario agudo en tratamiento con dosis intensivas de estatinas (4;5).

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

Al igual que otros metaanálisis anteriores (6), también en el metaanálisis de la CCT (3), que incluye los principales ECA del metaanálisis anterior, el tratamiento intensivo muestra reducir eventos coronarios mayores, reduciendo IM no fatales y muertes de origen coronario, siendo esta última no significativa. Sin embargo, no hay ensayos que comparen directamente dosis altas de estatinas entre sí en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares. Igualmente se desconoce el beneficio adicional que tendría tratar con dosis altas de estatinas frente a dosis de simvastatina 40 mg o atorvastatina 40 mg.

En otro metaanálisis (7) que incluye los tres principales ECA que comparan distintas dosis de estatinas en pacientes con enfermedad cardiovasular estables (IDEAL, TNT, SEARCH), y excluyen pacientes con síndrome coronarios agudo. Los resultados son concordantes, puesto que dosis altas de estatinas (atorvastatina 40-80 mg, atorvastatina 80 mg y simvastatina 80mg) no muestran efecto sobre la mortalidad total frente a dosis de atorvastatina 10 mg, (simvastatina 20-mg o simvastatina 20-40 mg), aunque sí se reduce el riesgo de eventos no mortales, fundamentalmente de infarto de miocardio (RR 0.80, IC95% [0.73-0.87]), RAR 1.25% (IC 95%, [0.72-1.77]) y en menor medida de ictus (RR 0.85, IC95% [0.76-0.97]), RAR 0.58%, IC 95% [0.17-0.98]). Sin embargo, sí se observan mayores tasas de abandono por efectos adversos en el grupo de estatinas a dosis altas (25 abandonos más por efectos adversos por cada 1.000) (7). El metaanálisis de Silva (8) calcula un NNH de 47 (IC95%: 35 a 68) para el abandono de tratamiento debido a efectos adversos con las estatinas a dosis intensivas comparados con las bajas. Cabe destacar que más del 90% de los participantes incluidos en estos tres ECA mostraban buena tolerancia previa a las dosis estándar de estatinas y que la población con mayor riesgo de miopatía (ancianos, mujeres, pacientes con bajo IMC o con medicamentos que pudiesen interaccionar) fue excluida o estaba poco representada. A pesar de todo, en el ensayo SEARCH (9) la miopatía fue más frecuente con simvastatina 80mg frente a 20mg (0.88% frente 0,03%, NNH: 118 durante 6,7 años; IC95%: 92 a 165). También hubo más casos de rabdomiolisis con la dosis de 80 mg (7 casos (0.12%) frente a ninguno (NNH durante 6.7 años de 862 (IC95% de 495 a 3319) (9). Los aumentos de niveles de transaminasas, tres veces por encima de los niveles normales, fueron también más frecuentes en los ensayos con las dosis altas de estatinas (1,5% de los pacientes frente 0,4%) (4). Las dosis intensivas de estatinas se han asociado a un incremento de nuevos casos de diabetes cuando se comparan con dosis moderadas de estatinas. Se ha calculado que con las dosis intensivas de estatinas el NNH por año para un nuevo caso de diabetes es 498, mientras el NNT para un nuevo caso de evento cardiovascular al año es de 155 (10).

Hay que tener en cuenta que es probable que estos efectos adversos sean más frecuentes en la práctica

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

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

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

En cuanto al tratamiento con estatinas de individuos que han tenido un accidente cerebrovascular aterotrombótico, el único ECA (SPARCL) diseñado en personas con ictus reciente pero sin antecedentes de enfermedad coronaria, se realizó con dosis altas de atorvastatina (80 mg al día). Tras casi 5 años de seguimiento, los resultados muestran que, en comparación con placebo, la atorvastatina 80 mg/día disminuye la incidencia de ictus en un 1,9% en términos absolutos (NNT 52, IC95% [26-1.303]) y un 22% en términos relativos (HR 0.84, IC95% [0.71-0.99]). También se redujeron los eventos cardiovasculares mayores, pero no la mortalidad total o cardiovascular, todas ellas variables secundarias del estudio. Por el contrario, hubo un aumento de un 0.9% en términos absolutos de las hemorragias cerebrales (HR 1.6, IC95% [1.09-2.55]) en los pacientes tratados con terapia intensiva.
Posteriormente se han publicado varios metaanálisis que incluyen, además de los datos del SPARCL, datos de subgrupos de pacientes con ictus y/o AIT previo procedentes de ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad coronaria o con alto RCV, aunque los resultados van en la misma línea de los obtenidos en el SPARCL.

No se conoce bien el beneficio adicional de las estatinas a dosis intensivas frente a dosis habitualmente utilizadas en la clínica (40 mg de simvastatina o equivalente). En pacientes con enfermedad cardiovascular estable no se ha demostrado mejoras en mortalidad total ni cardiovascular. En cuanto a las ventajas con respecto a infartos de miocardio no fatales, se debe tener en cuanto que el tamaño del efecto observado es pequeño. Por otra parte una valoración global de los resultados implica valorar estos resultados de eficacia junto con los posibles aumentos de efectos adversos y abandonos ya comentados. Puesto que se dispone de ensayos como el HPS en los que se ha mostrado que simvastatina a dosis de

40 mg al día en comparación con placebo disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad total en un entorno mixto de personas con enfermedad cardiovascular establecida o con alto riesgo de enfermedad, o el ensayo 4S en prevención secundaria (simvastatina 20-40mg) con reducción de mortalidad total, disminución de mortalidad coronaria, disminución de eventos CV mayores e incluso disminución de ictus. Las comparaciones de dosis intensivas de estatinas deberían realizarse frente a dosis moderadas de estatinas que se han mostrado de interés en la clínica. Las estatinas a dosis moderadas tienen un mejor historial de seguridad, se toleran mejor, y han mostrado reducir los resultados clínicos y centrados en el paciente incluida la mortalidad general. Por el contrario, las estatinas a dosis altas no son tan bien toleradas y no se han asociado con un beneficio global de mortalidad en comparación con estatinas a dosis moderadas. Una estrategia centrada en el paciente supone la utilización de estatinas a dosis moderadas en la mayoría de los pacientes y un enfoque de decisiones compartidas en casos de aumentar a dosis intensivas según la tolerancia. Actualmente no hay evidencia suficiente que compense la relación beneficio/riesgo para generalizar el uso de estatinas a dosis intensivas en los pacientes con enfermedad coronaria estable. Por todo esto, el equipo redactor de la guía recomienda el uso de estatinas que han mostrado reducir morbimortalidad coronaria, a dosis bien representadas en los ensayos clínicos más relevantes y con un buen coste de tratamiento, como simvastatina 40 mg, atorvastatina 10-20 mg o pravastatina 40 mg.

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

Pregunta Nº 21: ¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?

Población: *población con antecedentes de enfermedad cardiovascular*
Intervención*: Dosis intensivas*
Comparación*: Dosis bajas o moderadas*
Perspectiva: *Clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr>
<td>CALIDAD</td>
<td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td>
<td>Moderada</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr>
<tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Moderada</td></tr>
<tr><td>2. Evento IM fatal</td><td>Moderada</td></tr>
<tr><td>3. Mortalidad no CV</td><td>Moderada</td></tr>
<tr><td>4. Muerte por ictus</td><td>Alta</td></tr>
<tr><td>5. Muerte CV</td><td>Alta</td></tr>
<tr><td>6. Muerte coronaria + IM no fatal</td><td>Alta</td></tr>
<tr><td>7. IM no fatal</td><td>Alta</td></tr>
<tr><td>8. Ictus fatal y no fatal, no AIT</td><td>Alta</td></tr>
<tr><td>9. Mortalidad total en subgrupo sd coronario</td><td>Alta</td></tr>
<tr><td>10. Mortalidad CV en subgrupo sd coronario</td><td>Moderada</td></tr>
</table>
</td>
<td>Los eventos no fatales se reducen de forma significativa, incluso la variable compuesta de muerte coronaria mas IM no fatal es evidencia concluyente aplicando el analisis del tamaño optimo de informacion.
Las dosis de estatinas que se comparan con dosis intensivas son mas bajas que las usadas en clinica.

Incluye ensayos de sindrome coronario que pueden dar mas beneficio que en enfermedad crónica.</td>
<td>La mortalidad no se reduce de forma significativa pero la dirección del efecto es consistente hacia los beneficios. Es evidencia no concluyente en este aspecto.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes</td>
<td colspan="2">
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>Balance</th></tr>
<tr><td>1. Mortalidad total</td><td>SE</td></tr>
<tr><td>2. Muerte CV</td><td>SE</td></tr>
<tr><td>3. Muerte coronaria + IM no fatal</td><td>P-B</td></tr>
<tr><td>4. IM no fatal</td><td>P-B</td></tr>
<tr><td>5. Ictus fatal y no fatal, no AIT</td><td>P-B</td></tr>
<tr><td>6. Mortalidad total en subgrupo sd coronario</td><td>B-I/M</td></tr>
<tr><td>7. Mortalidad CV en subgrupo sd coronario</td><td>B-I/M</td></tr>
</table>
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
</td>
<td>En los ensayos los efectos adversos pueden estar escasamente informados.Aumentan las enzimas hepaticas, podría aumentar CK, se han observado mayores tasas de abandonos por efectos adverosos con las dosis intensivas (25 por cada 1000, desde 19 mas a 32 mas abandonos) en pacientes con enfermedad coronaria estable.</td>
<td>Las dosis intensivas de estatina podrían ofrecer beneficio y deberían considerarse tras valorar la historia clínica del paciente y el perfil de posibles efectos secundarios.</td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.</td>
<td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes

Opiniones probablemente similares</td>
<td>Incierto

Incierto</td>
<td>Aproximadamente el 50% de lso paicentes abandonan el tratamiento crónico con estatinas.</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RECURSOS</td>
<td>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</td>
<td>Los costes están en el límite en relación a los beneficios.</td>
<td>Los costes de la intervención son bajos

Los beneficios son importantes</td>
<td>Incierto

Incierto</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</table>

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

Redacción de la recomendación:

Se recomienda la utilización de estatinas en prevención cardiovascular secundaria independientemente de las cifras de colesterol.
Se recomienda utilizar estatinas que han demostrado reducción de morbimortalidad cardiovascular en prevención cardiovascular secundaria: simvastatina, atorvastatina y pravastatina.
Se sugiere la utilización de dosis moderadas de estatinas frente a dosis altas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular.
Se sugiere la utilización de dosis intensivas de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

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

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

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	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 Tambien**MeSH** Acute Coronary Syndrome /mortality; Aged; Cardiovascular Diseases /mortality /prevention & control; Cause of Death; Female; Humans; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors /administration & dosage /adverse effects; Male; Middle Aged; Myocardial Infarction /mortality; Observer Variation; Randomized Controlled Trials as Topic; Treatment Outcome **Estatinas** ("hydroxymethylglutaryl-coareductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR "hydroxymethylglutaryl-coareductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coareductase inhibitors"[All Fields] OR "statin"[All Fields]) AND ("secondary prevention"[MeSH Terms] OR ("secondary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "secondary prevention"[All Fields]) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields])	Enero 2008 – Septiembre 2013
Embase (Ovid)	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	Enero 2008 – Septiembre 2013
Cochrane**(Willey)**	1. statins 2. statins and secondary prevention	Enero 2008 – Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

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

Anexo III. Bibliografía.

(1) Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. J Clin Pharm Ther 2010;35(2):139-51.

(2) Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. Eur Heart J 2011;32:1409-15.

(3) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376(9753):1670-81.

(4) Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ 2008;178(5):576-84.

(5) Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. Heart 2007;93:914-21.

(6) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006;48(3):438-45.

(7) High dose versus standard dose statins in stable coronary heart diseas.Therapeutics Letter Issue 87 / Jul - Aug 2012. Disponible en: http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/87.pdf.

(8) Silva M, Matthews ML, Jarvis C, Nolan NM, Belliveau P, Malloy M, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. Clin Ther 2007 Feb;29(2):253-60.

(9) Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parish S, Collins R, Group SSC. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. American heart journal 2007;154(5):815-23.

(10) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. Jama 2011;305(24):2556-64.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 22
¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HIPOLIPOMIANTE MÁS EFECTIVO DESPUÉS DE LA ESTATINA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Población con antecedentes de enfermedad cardiovascular
Intervención	Fibratos, omega-3 o niacina
Comparación	Placebo
Resultados	Mortalidad y morbilidad cardiovascular, efectos secundarios
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

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. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	Para la prevención secundaria, el tratamiento hipolipemiante no se debe retrasar por la dirección de los factores de riesgo. Si una persona tiene el síndrome coronario agudo, el tratamiento con estatinas no se debe retrasar hasta que estén disponibles los niveles de lípidos. A todos los adultos con evidencia clínica de ECV, se recomienda tratamiento con estatinas Recomiendan tener en cuenta factores adicionales como la comorbilidad y la esperanza de vida. Por lo general se debe iniciar con un fármaco con un bajo	Baigent C, Lancet. 2005; 366 (9493) :1267-1278.) Metanalisis Bastuji_garin S, J Hypertens. 2002; 20 (10) :1937-1980. Beswick AD, Behar S,.	

	coste de adquisición (teniendo en cuenta dosis diaria y el precio del producto por dosis) Las personas con síndrome coronario agudo se debe tratar con estatina a dosis mayores/ intensas. 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. Se deben monitorizar los niveles teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes no consigue 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). 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. El ácido nicotínico puede ser considerado para la prevención secundaria en personas con ECV que no toleran las estatinas Ezetimiba: las personas con hipercolesterolemia primaria deben ser consideradas candidatas al tratamiento con ezetimiba en línea con 'Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia' (NICE technology appraisal guidance 132).	Circulation. 2000; 102 (1) :21-27. Bhopal R, J Public Health. 2005; 27 (1) :93-100.	

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, acido 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)*

Criterios selección estudios	ECAs 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, Rotaeche 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).

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 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: Eventos cardiovasculares mayores (definidos así por el autor o cardíaco+cerebrovascular) (seguimiento de 21 meses a 5,1 años)												
5	ECA	no serio[1]	no seria[2]	seria[3]	no seria	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)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace2: Eventos coronarios												
16	ECA	no serio	no seria	seria[4]	no seria	ninguna[5]	1871/21503 (8,7%)	0%	RR 0,87 (de 0,81 a 0,93)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace3: Revascularización coronaria												
4	ECA	no serio	no seria[6]	seria[7]	no seria	ninguna	-	-	RR 0,88 (de 0,78 a 0,98)	-	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE

[1] Uno de los ECA tiene calificacion JADAD= 1; [2] uno de los ECA incluía pacientes con enfermedad cerebrovascular, excluyendo este ECA el efecto estimado es similar (RR. 12%) y disminuye I^2 de 47% a 18%; [3] De los 5 ECA uno es en prevención primaria y otro mezcla primaria y secundaria;[4] 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; [5] 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; [6] I^2= 36.3%; [7] 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 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: 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)												
14	ECA	no serio[1]	no seria[2]	no seria	no seria	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

[1] JADAD 4.4 de 5
[2] I^2= 27.1%. No se se observó efecto en disntistos subgrupos como: evento CV previo, distintas localizaciones geográficas, distinta duracion 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).

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 prevencion 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 metanálisis 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 estatians se han comparado de forma indirecta en un metanálisis 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 guia en

pacientes en prevencion 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 entre los que el 40% tenían enfermedad cardiovascular, 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 acido 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 metanalisis (7) que incluye ensayos ya disponibles para la edición de la anterior guía, como el *Veterans Affaire High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT) y el *Bezafibrate Infarction Prevention*

(BIP), así como dos nuevos ensayos, ambos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este metaanalisis 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 calida 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 cardiacos y accidentes cerebrovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 con una HbA1c ≥7,5%;. Incluya 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 metanálisis (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.

Acidos grasos omega-3

Un metanálisis 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 cardiaco, IM, IM fatal, IM no fatal, angina estable e inestable, ICC o ictus o AIT. La pequeña reducción en mortalidad cardiovascular observada, desaparecía la 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 en estadío G3b a G5 (filtrado glomerular menor de 45 ml/min/1,73m2), sin antecedentes conocidos de infarto de miocardio o revascularización coronaria y en el que sólo el 15% tenía enfermedad cardiovascular, 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 Nº 22: ¿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: *Clinica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr>
<td>CALIDAD</td>
<td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td>
<td>C1 Moderada
C2 Alta
C3 -

A: Alta
Mo: Moderada
B: Baja
MB: Muy Baja</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th><th>C3</th></tr>
<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>
</table>
</td>
<td>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.</td>
<td>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</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>C1 B>R
C2 R>B
C3 -

B>R: Los beneficios superan los riesgos/inconvenientes

R>B: los riesgos/inconvenientes superan los beneficios</td>
<td colspan="2">
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th><th>C3</th></tr>
<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>
</table>

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
</td>
<td>C1: En general bien tolerados. Asociadas a estatinas pueden potenciar miosistis y por tanto rabdomiolisis. 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</td>
<td>Con fibratos los beneficios superan posibles riesgos. Con resto de fármacos con benefiucios desconocidos el balance es mas incierto.</td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces.</td>
<td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes

Opiniones probablemente similares</td>
<td>Parcialmente de acuerdo

Parcialmente de acuerdo</td>
<td></td>
<td>Ante la imposibilidad de tomar estatinas pensamos que por los beneficios mostrados elegirían tomar fibratos.

No aceptarian omega-3 por ausenicia de beneficios</td>
</tr>
<tr>
<td>RECURSOS</td>
<td>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</td>
<td>Los costes son bajos en relación a los beneficios.</td>
<td>Los costes de la intervención son bajos

Los beneficios son importantes</td>
<td>De acuerdo

De acuerdo</td>
<td>Con fibratos el coste no es alto. Con omega -3 ante la ausencia d ebeneficio cualquier coste es alto</td>
<td></td>
</tr>
</table>

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	**Se recomienda la opción**
C2: Acidos grasos Omega-3 vs. Placebo	**No se recomienda la opción**
C3: Ezetimiba vs. Placebo	**No se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda en pacientes en prevencion 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.

√ En caso de intolerancia a estatinas y fibratos se sugiere como otras opciones el uso de ezetimiba o resinas.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Genfibrocilo ha 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.

Factibilidad:

Totalmente factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Se deberían realizar ensayos con distintos tratamientos en pacientes en prevencion 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)	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 Tambien **MeSH** Acute Coronary Syndrome /mortality; Aged; Cardiovascular Diseases /mortality /prevention & control; Cause of Death; Female; Humans; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors /administration & dosage /adverse effects; Male; Middle Aged; Myocardial Infarction /mortality; Observer Variation; Randomized Controlled Trials as Topic; Treatment Outcome **Estatinas** ("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]) **Niacina** 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]	Enero 2008 – Septiembre 2013

	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])) **Ezetimiba** ("ezetimibe"[Supplementary Concept] OR "ezetimibe"[All Fields]) AND ("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]) **Fibratos** ("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])	
Embase (Ovid)	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	Enero 2008 – Septiembre 2013
Cochrane**(Willey)**	1. statins 2. statins and secondary prevention	Enero 2008 – Septiembre 2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

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

Anexo III. Bibliografía.

(1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia 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, Bhala 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, BÃ¶hm 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, Averna 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 â‰¥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) Ruggenenti 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.

(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, Averna 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.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 23
¿CUÁLES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS IMPORTANTES DEMOSTRADOS DE LAS ESTATINAS?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes con RCV alto o en prevención secundaria
Intervención	Estatinas
Comparación	No estatinas
Resultados	Cáncer, miopatía grave, nuevos diagnósticos de DM, hemorragia cerebral
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA o estudios de cohortes prolongados

Pacientes	Pacientes con RCV alto o en prevención secundaria
Intervención	Dosis altas de estatinas
Comparación	Dosis moderadas de estatinas
Resultados	Cáncer, miopatía grave, nuevos diagnósticos de DM, hemorragia cerebral
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA o estudios de cohortes prolongados

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

GRADE evidence profile

Bibliografía:

- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375(9716):735-42.
- Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2006;24(30):4808-17.
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin Therapy and the Risk of Intracerebral Hemorrhage A Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. Stroke 2012;43:2149-56.
- Kandace L Amend PhD, Joan Landon MPH, Veena Thyagarajan MPH, Steve Niemcryk PhD, Andrew McAfee MD MSc. Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis With Statin and Fibrate Use in an Insured US population Ann Pharmacother. 2011;45(10):1230-1239 The Annals of Pharmacotherapy. 2011;45(10):1230-39.

Comparación 1: Dosis bajas/moderadas de estatinas vs placebo

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: Nuevos diagnósticos de diabetes (media de seguimiento 4 años)												
13[1]	ECAs	serio[1]	no seria	seria[2]	no seria	Poco probable	2226/19229 (12,2%)	2052/18293 (11,2%)	OR 1,09 (de 1,02 a 1,17)	4,44 más	□□□□ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace2: Incidencia de cáncer (media de seguimiento 4,5 años)												
35[2]	ECAs	serio[3]	no seria	seria[2]	no seria	Probable[4]	3227/55817 (5,8%)	3220/52046 (6,1%)	RR 0,99 (de 0,94 a 1,04)	1 menos	□□□□ BAJA	IMPORTANTE
Desenlace3: Hemorragia intracerebral (media de seguimiento 46,8 meses)												
31	ECAs	no serio	no seria	no seria[5]	seria[6]	Poco probable	358/91588 (0,39%)	318/91215 (0,35%)	OR 1,08 (de 0,88 a 1,32)	0,3 más por 1000	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace4: Casos confirmados de hospitalización por rabdomiolisis (2,4 millones de personas-año de observacion)												
1	Estudios observa-cionales	no serio	no seria	seria[8]	no seria	Niguna	2,46 (IC95%: 1,64 a 3,56) por 100.000 personas-año	2,24 (IC95%:1,44 a 3,34) por 100.000 personas-año	OR 1,10 (de 0,64 a 1,89)	NNH: 454.545	□□□□ MUY BAJA	IMPORTANTE

[1] Incluyen varios estudios que no eran doble ciego
[2] Los datos están obtenidos de estudios diseñados con otros objetivos distintos a los efectos secundarios
[3] No realiza valoración de la calidad de los estudios
[4] No se puede descartar que falten estudios pequeños en los que se detecte incidencia de cáncer
[5] Sujetos > de 18 años en ECA con enmascaramiento de la evaluación de resultados y con resultados de Hemorragia Intracraneal (HIC) o ACV. Se incluyeron ensayos en Prevención Primaria y Secundaria comparando tratamiento activo frente a placebo, tratamiento habitual o frente a bajas dosis de estatinas.

[6] Hay estudios con pocos casos, pocos acontecimientos e IC amplios.
[7] No se proporcionó explicación alguna.
[8] El riesgo podría ser mayor ya que los >65 años están poco representados. También porque el 24% de las historias de los potenciales casos no se localizó y se trataron como no casos

Bibliografía: Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA. 22 de junio de 2011;305(24):2556-64.

Comparación 2: Dosis altas vs. Dosis bajas/moderadas de estatinas

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: Nuevos diagnósticos de DM (seguimiento medio 4,9 años)												
5	ECA	no serio	no seria	seria[1]	no seria	Poco probable	1449/16408 (8,8%)	1300/16344 (8%)	OR 1,12 (1,04-1,22)	2 más por año	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE

[1] Resultados obtenidos de estudios realizado para medir otras variables y solo en un estudio estaba preespecificado registrar los nuevos diagnósticos de DM

Resumen de la evidencia

Hay que destacar que la mayoría de los ensayos clínicos no están diseñados específicamente para evaluar la toxicidad de las estatinas. Además se espera que en la práctica clínica los efectos adversos por estatinas sean superiores a los observados en los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos están diseñados para mostrar la eficacia de las estatinas y no tienen potencia suficiente para detectar efectos adversos, en general los efectos adversos no se han registrado de una forma consistente o la duración del seguimiento no es la adecuada. Algunos efectos adversos podrían ser mas frecuentes si se usan las estatinas a dosis mas altas de las habitualmente utilizadas en los ensayos clínicos. Además los ensayos clínicos pueden estar sujetos a sesgo de selección, ya que por lo general, se excluyen los pacientes con un riesgo aumentado de efectos adversos asociados a estatinas o aquellos que han presentado intolerancia previa a estatinas o con analíticas alteradas en la fase de reclutamiento, los pacientes suelen ser predominantemente jóvenes y más sanos que en la clínica, lo que limita la generalización y la validez externa o también a sesgo de información o detención precoz del estudio que magnifica el efecto del producto ensayado y, muchas veces, también favorece la obtención de conclusiones sobre seguridad muy discutibles.

Diabetes

La relación entre las estatinas y la DM es un tema que repetidamente ha ido surgiendo en los estudios. En el año 2001 el WOSCOPS (1) apreciaba una disminución en los nuevos casos de DM en los pacientes tratados con pravastatina. El método diagnóstico de la DM en este estudio es controvertido ya que para ello, además del método estándar, se requería una elevación ≥36mg/dl sobre el nivel basal al entrar en el estudio. Posteriormente se sugirió que este efecto secundario solo se presentaría en aquellos pacientes en los que se utilizaban dosis altas de estatinas Sin embargo, más tarde, en el año 2008 en el estudio JUPITER con rosuvastatina se observó el efecto contrario (2).

En el año 2009 se publicó la primera RS sobre el tema que incluía 6 ECA y que concluyó que no existían suficientes datos para sacar conclusiones (2) Posteriormente, en el año 2010, se publicó una nueva RS que la que se recogían todos los estudios de la anterior y además logró recuperar los datos sobre nuevos diagnósticos de DM ocurridos tras iniciar el tratamiento con estatinas de otros 7 ECA (3).

La RS seleccionada presenta una calidad baja debido a que algunos de los que incluye no son doble ciego y a que ninguno de ellos fue diseñado para detectar los efectos secundarios más que de forma secundaria. Aunque entre los 13 estudios suman 5 diferentes tipos de estatinas se consideró adecuada la combinación de estudios debido a la homogeneidad del efecto y de los resultados obtenidos. No se detectaron sesgos de publicación. Los métodos de detección de la DM fueron distintos: informada por el médico, criterios estándar y/o medicación antidiabética. El resultado obtenido detectó un aumento de la aparición de nuevos casos de DM con una OR de 1,09 (1,02-1,17) lo que se concretaba en el diagnóstico de un nuevo caso de DM por cada 225 pacientes tratados con estatinas durante 4 años. No se

encontraron diferencias entre las diferentes estatinas (3).

En el mismo sentido fueron los resultados de una RS de estudios de cohortes y un estudio de cohortes realizado en Nueva Zelanda, ambos publicados en el año 2013 (4;5). La primera incluía 471.250 pacientes no diabéticos tratados con estatinas en los que detecta un aumento de DM en los pacientes tratados con atorvastatina [HR 1,22 (1,15-1,29)], simvastatina [HR 1,10 (1,04-1,17)] y rosuvastatina [HR 1,18 (1,10-1,26)] cuando se comparaban con pravastatina. Esto no sucede en el caso del tratamiento con fluvastatina [HR 0,95 (0,81-1,11)] o lovastatina [HR 0,99 (0,86-1,14)] (4). El estudio de cohortes realizaba una comparación en la aparición de DM entre cuatro cohortes en las que en una de ellos tomaban diclofenaco, no relacionado con la aparición de DM, antihipertensivos con riesgo alto de desarrollar DM, tiazidas y beta-bloqueantes, antihipertensivos con riesgo bajo de generar DM, IECA, ARA II y calcioantagonistas, y la última cohorte con personas que tomaban estatinas. El riesgo en HR a 6 años de desarrollar DM después de ajustar por edad, sexo y raza tomando al diclofenaco como referencia era de 1,59 (1,15-2,20) para los beta-bloqueantes y las tiazidas, 2,32 (1,74-3,09) para IECA, ARA II y calcioantagonistas y 3,31 (2,56-4,30) para las estatinas.

No menos importante sería saber si existe diferencias entre el número de los nuevos casos de DM diagnosticados con dosis altas comparado con dosis moderadas de estatinas. La RS de Preiss publicada en el año 2011, incluida en la tabla GRADE, intenta responder esta pregunta (6). Se incluyeron 5 ECA de una calidad aceptable de los que los autores de la RS recuperaron los datos sobre los nuevos casos de DM aparecidos durante la duración del ensayo en cada uno de los grupos ya que solo uno de los estudios incluía esta variable entre sus resultados (7). La conclusión es que las dosis diarias altas de estatinas (atorvastatina 80 mg, simvastatina 80 mg, simvastatina 40) conllevan un mayor riesgo de aparición de DM que las dosis moderadas (pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg) con una OR de 1,12 (1,04-1,22) lo que significaba el diagnóstico de 2 casos anuales más de DM cuando se tratan 1000 pacientes. No se encontraron diferencias entre distintos grupos por: niveles de HDL o de triglicéridos, IMC, o función renal. No se detectaron tampoco diferencias entre simvastatina o atorvastatina que fueron las estatinas utilizadas a altas dosis en los estudios.

En este metaanálisis se midió también el número de eventos cardiovasculares nuevos ocurridos durante el tiempo de seguimiento. En la variable conjunta de muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACVA fatal y revascularización coronaria los resultados fueron favorables, OR 0,84 (0,75-0,94), a las dosis más altas de estatinas aunque individualmente ninguno de los componentes de la variable compuesta resultó significativo. Esta disminución representaría 6,5 eventos cardiovasculares menos en los 4,5 años de seguimiento. Es importante destacar, como hacen los autores del estudio, que la mayoría de los pacientes recibían el tratamiento en prevención secundaria por lo que este resultado no sería extrapolable a sujetos en prevención primaria.

En el año 2013 se publicó un metaanálisis en red en el que se intenta diferenciar el efecto sobre la aparición de la DM de distintas estatinas (8). El estudio cumple los estándares de calidad de este tipo de

metaanálisis que, no obstante, en cuanto a su metodología están todavía en su fase inicial de desarrollo y, por tanto, sujetos a posibles variaciones en el futuro (9). Las dosis altas de estatinas incluidas en este estudio son: atorvastatina 80 mg, lovastatina 20-40 mg, pravastatina 40 mg, rosuvastatina 20 mg y simvastatina 40 mg. Las dosis moderadas están representadas por: atorvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg y rosuvastatina 10g. Sus resultados reafirmaron los del estudio de Preiss (6) apuntaban a que las estatinas con más riesgo de producir DM cuando se utilizan en dosis alta serían rosuvastatina y simvastatina y las de riesgo inferior pravastatina y atorvastatina. También el metanálisis de Naci y col. reforzó estos resultados (10).

Cáncer

La relación del tratamiento con estatinas y la aparición de cáncer es un aspecto controvertido como se demuestra en el hecho de que haya tanto artículos que tratan sobre su posible efecto protector o como posibles inductoras de su aparición (11).

Aunque existen varios metaanálisis (11-14), ninguno de ellos es de calidad elevada ya que en todos los casos los resultados están obtenidos de ECA que no fueron diseñados para detectar la incidencia de cáncer como objetivo principal.

El equipo elaborador de esta actualización ha elegido el de Bonovas y col. (12), por incluir el grupo más numeroso de ECA y porque su evaluación de la calidad de los estudios es la más explícita. Así, este metaanálisis recuperó 35 estudios. Incluyó todos aquellos de duración superior a 6 meses que aportaban datos sobre incidencia o al menos mortalidad por cáncer. Reunieron datos de un total de 109.143 individuos y el seguimiento medio es de 4,5 años. No detectaron heterogeneidad entre los estudios y no fue posible descartar la existencia de riesgo de publicación de pequeños estudios que hallen una relación a favor de la producción de cáncer por parte de las estatinas. El estudio, incluyendo todos los ECA, no detectó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los que tomaban estatinas con un RR de 0,99 (IC 95% 0,94-1,04). Al realizar los cálculos con solo aquellos estudios de más 3000 pacientes y de una duración superior a los 3 años tampoco se encontraron diferencias [RR 1,01 (IC 95% 0,96-1,07)]. Se realizó un metaanálisis separado para los resultados de estudios sobre el cáncer respiratorio con estudios de al menos 3000 pacientes con un seguimiento mínimo de 3 años en el que no detectaron relación con un RR de 0,95 (IC 95% 0,83-1,09), sin heterogeneidad ni sesgo de publicación. En la metarregresión que realizaron, el único aspecto que influyó en la aparición de cáncer, aumentándolo, era la mayor edad de los participantes en el estudio, RR 1,14 (IC 95% 1,05-1,23). Esta asociación desaparecía al excluir el estudio PROSPER que fue realizado en pacientes más ancianos.

El resto de los metaanálisis de ECA revisados presentan algunas diferencias entre ellos. En algunos casos por los criterios de inclusión (por ejemplo, el tiempo de seguimiento mínimo exigido en varios de ellos es de un año), lo criterios de exclusión (por ejemplo, grupos especiales de pacientes) o el tipo de procedimiento elegido para realizar los análisis estadísticos. Sin embargo, todos encontraron el mismo

resultado: no hallazgo de diferencias significativas en la aparición de cáncer entre ambos grupos. El trabajo de Dale y col. revisa por separado la mortalidad por cáncer y el resultado es igualmente no significativo con un OR de 1,01 (IC 95% 0,93-1,09) (11;13). Tampoco los estudios observacionales de la publicación de Dale y col. ni en la de Kuopplala y col. que analizaba conjuntamente ECA y observacionales detectaron diferencias significativas (13;14).

Respecto a las diferencias entre las distintas estatinas analizadas ninguno de los estudios que revisa este aspecto encuentró diferencias entre ellas (12-14).

Los resultados de un reciente metaanálisis vendrían a reforzar estos hallazgos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, ni al analizar los resultados según la metodología clásica ni al hacerlo con la metodología de los metaanálisis en red (10).

Hemorragia intracraneal

La hipótesis de que un descenso de los niveles de colesterol pudieran tener relación con un incremento de las tasas de hemorragia cerebral comienza con algunos estudios epidemiológicos en los que de manera general se encontró una débil asociación entre los niveles de colesterol y los ACV de perfil isquémico y de manera inversa, la asociación entre estos y los ACV de perfil hemorrágico. Como ejemplo de ello, en 1989 un estudio encontró que niveles de CT por debajo de 160 mg/dl aumentaban el riesgo de Hemorragia Intracraneal fatal, mientras que un incremento promedio de los niveles alrededor de 28 mg/dl aumentaban el riego de muerte por ACV de perfil isquémico (15)**.**

En 1995 una revisión de 45 estudios de cohortes que englobaban un total de 450.000 pacientes con 5-30 años de seguimiento (media de 16 años) incluyendo a 13.397 pacientes que habían sufrido un ACV (16), después de ajustar los resultados por edad, no hubo asociación entre los niveles séricos de colesterol y ACV excepto en los menores de 45 años. Esta asociación no estuvo relacionada con otros ajustes, ni por sexo, ni por TAD, ni por historia previa de enfermedad coronaria o por etnia. La cuestión es que en estos estudios no se especificó el perfil del ACV por lo que podría estar enmascarada la asociación positiva entre ACV de perfil isquémico y colesterol y de forma negativa entre este y los ACV de perfil hemorrágico(16).

Más tarde, en dos estudios en individuos asiáticos se encontró que el descenso de CT se asociaba con una tendencia no significativa para la disminución de riesgo de ACV de perfil isquémico y un aumento en el riesgo de aparición de ACV de perfil hemorrágico (17;18).

De esta manera, hasta que en 2006 no aparecieron los resultados del ensayo SPARCL y su posterior análisis post-hoc (19, 20), los estudios no habían encontrado una evidencia consistente que respaldara que la dislipemia fuese un factor de riesgo robusto para los ACV de perfil isquémico ni tampoco, el que existiera una fuerte asociación entre niveles bajos de CT y la aparición de HIC o ACV de perfil hemorrágico.

El SPARCL es el primer ensayo que demostró el descenso de riesgo para ACV isquémico recurrente entre 4.731 pacientes ambulatorios con historia previa de ACV o AIT pero sin enfermedad coronaria conocida (19). Se trata de un ensayo en el que se compara la efectividad de atorvastatina 80 mg/día frente a placebo. Entre los criterios de inclusión se encontraba una LDL-C entre 100-190 mg/dL (2.6-4.9 mmol/L). El promedio de LDL-C y CT fue de 133 y 212 mg/dL (3.4-5.5 mmol/L). Se incluyeron pacientes con ACV de perfil hemorrágico si se consideraba que tenían riesgo de ACV de perfil isquémico. Se excluyeron aquellos que presentaban fibrilación auricular, otros problemas de embolismo de origen cardiaco o hemorragia subaracnoidea. La mediana de seguimiento fue de 4,9 años.

A pesar del beneficio general demostrado en la reducción de riesgo para ACV con atorvastatina, un análisis post-hoc encontró que el tratamiento con esta estatina se asoció con un incremento en el riesgo de ACV de perfil hemorrágico (HR 1.66, 95% CI 1.08-2.55) y con una reducción del riesgo para ACV de perfil isquémico (HR 0.78, 95% CI 0.66-0.94). Si bien estos datos no demostraban que el tratamiento con estatinas aumentara el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en todos los pacientes con ictus previo o ictus hemorrágico previo, son congruentes con la evidencia epidemiológica hasta entonces disponible que sugería una asociación inversa entre el colesterol y el ictus hemorrágico.

En el estudio HPS (20), el tratamiento con simvastatina 40 mg comparado con placebo se asoció con una reducción significativa del primer ACV (4.3% vs 5.7%), reflejando una reducción del 28% en los ACV de perfil isquémico pero no habiendo diferencia aparente en los ACV hemorrágicos. La reducción de ACV se hizo significativa a partir del segundo año de los 5 años que duró el estudio.

Un estudio de cohortes retrospectivo de 2012 (15) en el que se seleccionaron 17.872 individuos americanos de más de 65 años y que habían iniciado tratamiento con estatinas tras un ACV de perfil isquémico no se encontraron diferencias que apoyaran la hipótesis de un mayor riesgo de sangrado para los pacientes tratados con estatinas que para los no tratados.

Tres metaanálisis posteriores a HPS en los que se evaluaba el tratamiento con estatinas, no encontraron un mayor riesgo de ACV de perfil hemorrágico (21-23). En uno de ellos, en el de Amarenco y Labreuche (21) con 11 ensayos se encontró un riesgo despreciable de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo de tratamiento con estatinas [RR 1,03, IC95 %;(0,75-1,41)]. Baigent C et al. en otro metaanálisis del CTT (22) seleccionaron 26 ensayos encontrándose una tendencia no significativa hacia un aumento del riesgo de ICH (hemorragia intracraneal) [riesgo relativo: 1,15; IC del 95%: (0,93 a 1,41)]. En otro metaanálisis posterior incluyendo 23 ensayos, Hackam no encontró ninguna evidencia de aumento del riesgo de ICH (23).

Finalmente, en el más reciente metaanálisis de 31 ensayos clínicos de Mckinney JS (24) y en el que comparado con el metaanálisis de Hackam (23) seleccionaron algunos ensayos clínicos más, se asoció el tratamiento activo con estatinas con un aumento no significativo del riesgo para HIC [OR 1,08, IC95%(0.88;-1.32)] p=0,4687. Este pequeño exceso de riesgo para HIC no se relacionó ni con el

porcentaje de descenso, ni con el nivel de LDL-C conseguido lo sugiere que el potencial aumento de riesgo para HIC podría ser atribuible a otras propiedades de las estatinas como a su capacidad antitrombótica por la inhibición de la agregación plaquetaria. Los autores concluyeron que el tratamiento con estatinas no se asoció a un aumento significativo en las probabilidades de HIC. Sin embargo, si que se asoció con reducciones significativas de ACV y de muerte negando así, el potencial riesgo para cualquier hemorragia intracraneal.

Miopatía y rabdomiolisis

Las estatinas en general son bien toleradas, sin embargo algunos pacientes pueden experimentar miopatía, pudiendo variar ésta desde una mialgia sin consecuencias graves hasta la rabdomiolisis, que si bien es poco frecuente, puede dar lugar a insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada y comprometer la vida.

Uno de los problemas para conocer la incidencia de la miopatía es la existencia de distintas definiciones. A veces se define la miopatía como síntomas de mialgia, con una elevación en suero de creatina quinasa (CK) mayor que 10 veces el límite superior de la normalidad (CK> 10 x LSN). El American College of Cardiology (ACC), el American Heart Association (AHA), y el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) utilizan el término miopatía como un término general que se refiere a cualquier enfermedad de los músculos.

Un meta-análisis de 21 ensayos clínicos con 180.000 personas-año de seguimiento encontró que la miopatía, definida por síntomas musculares y niveles de creatina quinasa (CK) 10 veces por encima del límite superior al normal (LSN), se produce en 5 pacientes por cada 100.000 personas-año. La rabdomiólisis, definido como niveles de CK por encima de 10.000 UI / l o 10 veces por encima del LSN, con elevación de creatinina sérica o con necesidad de terapia de hidratación, se dio en 1,6 pacientes por cada 100.000 personas-año (25). Es probable que en la práctica clínica las incidencias de estos efectos adversos sean superiores a las encontradas en los ensayos clínicos Se ha estimado un riesgo de mortalidad por rabdomiolisis de 0,3 por 100.000 personas-año) (26).

La incidencia de rabdomiolisis es relativamente rara. Algunos estudios observacionales sugieren que la miopatía puede ocurrir en un 5 a 10% de los pacientes que toman estatinas (27). En tres estudios observacionales la incidencia de hospitalización por rabdomiolisis ha sido de: 0,246, 0,3 y 0,66 casos por 10.000 personas-año (28-30).

En otro estudio de cohortes prospectivo (31), la incidencia de eventos miopáticos moderados o graves (diagnóstico de miopatía o rabdomiólisis o concentración de creatina quinasa de cuatro o más veces el límite superior de lo normal), por cada 10.000 personas año fue de 1.08 (0.99 a 1.18) en mujeres y 1.96 (de 1,84 a 2,10) en hombres. El NNH para un caso adicional de miopatía moderada a severa en 5 años fue 259 (186 a 375) en mujeres y NNH: 91 (de 74 a 112) en hombres. Se observaron diferencias significativas con todas las estatinas, sin diferencias entre las distintas estatinas (simvastatina,

atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina). El riesgo fue más alto durante el primer año de inicio de tratamiento. El aumento persistió durante el tratamiento, así como a los tres años tras suspender el tratamiento.

Una revisión sistemática que incluía estudios de cohortes, ensayos clínicos aleatorizados, notificaciones voluntarias a las autoridades nacionales e informes de casos publicados encontró que para las estatinas, excluida cerivastatina, la incidencia de rabdomiólisis en 2 estudios de cohorte fue de 3,4 (1,6 a 6,5) por cada 100.000 personas-año, una estimación que concuerda con los datos de otros 20 ensayos. El 10 % fueron casos fatales. La incidencia fue aproximadamente 10 veces mayor cuando se usó gemfibrozilo en combinación con estatinas. En el 60 % de los casos, además de una estatina tomaban también fármacos que inhiben la CYP3A4 (especialmente eritromicina y antifúngicos azoles), y el 19% fibratos, principalmente gemfibrozilo . La incidencia de miopatía en pacientes tratados con estatinas en los estudios de cohorte y apoyado por los ECA, fue de 11 casos por cada 100.000 personas-año (25).

El riesgo de rabdomiólisis parece estar relacionado con la dosis**.** En un metaanálisis de ensayos clínicos (22), el exceso de rabdomiólisis observado fue 4 (SE 2) por cada 10.000 en los ensayos con estatinas con dosis intensivas frente a menos intensivo en comparación con 1 (SE 1) por cada 10.000 en los ensayos de estatina a dosis estándar versus placebo/control. Todos los casos de exceso de rabdomiolisis con terapia intensiva se dieron con simvastatina 80 mg. Estos resultados son concordartes con los observados en otros estudios (32), así como con los resultados del ensayo SEARCH (33), donde el NNH para miopatia con 80 mg de simvastatina frente a 20 mg fue de 114 y con ensayo A to Z (34), donde se observó mas miopatía con las dosis altas: el NNH para miopatía con simvastatina 80 mg fue de 278. A pesar de que los estudios que relacionan aumento de miopatía con la dosis se han realizado con simvastatina, la miopatía ocurre con todas las estatinas y no hay evidencias que sugieran que una estatina sea superior a otra a nivel poblacional, por lo que otras estatinas podrían tener este riesgo a mayores dosis.

En resumen, diversos estudios sugieren que el daño muscular provocado por estatinas puede estar relacionado con la dosis. Sin embargo no existen estudios que cuantifiquen adecuadamente el riesgo con dosis intensivas de estatinas.

<u>Factores de riesgo</u>

El riesgo de miopatía es mayor en: pacientes de edad avanzada (>65 años), mujeres, pacientes con insuficiencia renal o hipotiroidismo, pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol, pacientes con antecedentes de problemas musculares previos durante el tratamiento con estatinas u otros fármacos hipolipemiantes, o aquellos con antecedentes familiares de trastornos musculares. El uso concomitante de algunos medicamentos también puede aumentar el riesgo de daño muscular (35). En la ficha técnica de simvastatina se informa de que el riesgo de miopatía y rabdomiólisis aumenta significativamente con el uso concomitante de simvastatina con inhibidores potentes de la CYP3A4 (tales como itraconazol,

ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del HIV, nefazodona), así como con gemfibrozilo y ciclosporina El riesgo de miopatía y rabdomiólisis también aumenta con el uso concomitante de otros fibratos, dosis hipolipemiantes de niacina (≥ 1 g/día) o con el uso concomitante de amiodarona o verapamilo con dosis más altas de simvastatina. También hay un ligero aumento del riesgo cuando diltiazem se usa con simvastatina 80 mg.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid) **Embase (Ovid)**	CÁNCER ("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 ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2008/08/20"[PDat] : "2013/08/18"[PDat]) DIABETES (("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 ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2008/08/20"[PDat] : "2013/08/18"[PDat]) EFECTOS ADVERSOS (("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 ("adverse effects"[Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2008/08/20"[PDat] : "2013/08/18"[PDat]) MIOPATIA ("muscular diseases"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "muscular diseases"[All Fields] OR "myopathy"[All Fields]) AND ("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])	Sin límite hasta 2013.

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Sattar 2010	Sí
Bonovas 2006	Sí
McKinney 2012	Si
Kandace 2011	No
Preiss 2011	Sí

Anexo III. Bibliografía.

(1) Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001;103:357-62.

(2) Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2009;32:1924-9.

(3) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.

(4) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. Bmj 2013;346:f2610.:10.

(5) Currie O, Mangin D, Williman J, McKinnon-Gee B, Bridgford P. The comparative risk of new-onset diabetes after prescription of drugs for cardiovascular risk prevention in primary care: a national cohort study. BMJ Open 2013;3:e003475.

(6) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. Jama 2011;305:2556-64.

(7) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.

(8) Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2013;111:1123-30.

(9) Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metaanálisis en red con comparaciones indirectas. Med Clin (Barc) 2013;140:182-7.

(10) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. Circulation Cardiovascular quality and outcomes 2013;2013/07/11:390-9.

(11) Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. International Journal of Cancer 2007;120:833-43.

(12) Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. Journal of Clinical Oncology 2006;24:4808-17.

(13) Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. Jama 2006;295:74-80.

(14) Kuoppala J, Lamminpaa A, Pukkala E. Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2008;44:2122-32.

(15) Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. N Engl J Med 1989;320(14):904-10.

(16) Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. Lancet 1995;346:1647-53.

(17) Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Lancet 1998;352:1801-7.

(18) Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. Int J Epidemiol 2003;32:563-72.

(19) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. 2006;355:549-59.

(20) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Group HPSC. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet 2004;363:757-67.

(21) Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. 2009;8:453-63.

(22) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala 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;376:1670-81.

(23) Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. Circulation 2011;124:2233-42.

(24) McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. Stroke 2012;43:2149-56.

(25) Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol 2006;97:52C-60C.

(26) Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. Am J Cardiol 2006;97:95C-7C.

(27) Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Annals of internal medicine 2009;150:858-68.

(28) Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. Jama 2004;292:2585-90.

(29) Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, Niemcryk S, McAfee A. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population. 2011;45:1230-9.

(30) Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. J Clin Lipidol 2013;7:102-8.

(31) Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. Bmj 2010;340:c2197.

(32) Holbrook A, Wright M, Sung M, Ribic C, Baker S. Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship? Can J Cardiol 2011;27:146-51.

(33) Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. 2010;376:1658-69.

(34) de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. Jama 2004;292:1307-16.

(35) Simvastatin: increased risk of myopathy at high dose (80 mg). A Drug Safety Update 2010; 3(10):7-8.

PREGUNTAS CLÍNICAS Nº 24, 25, 26
¿A PARTIR DE QUÉ EDAD NO ESTÁ INDICADO EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES EN PACIENTES ANCIANOS (>74 AÑOS) EN PREVENCIÓN PRIMARIA O SECUNDARIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Se subdivide en tres preguntas más específicas:

Pregunta 24: ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (>74 años)?

Pacientes	Pacientes ancianos (>74 años) en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares
Intervención	Estatinas
Comparación	No estatinas
Resultados	Mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, efectos secundarios
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

Pregunta 25: ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (>74 años)?

Pacientes	Pacientes ancianos (>74 años) en prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares
Intervención	Estatinas
Comparación	No estatinas
Resultados	Mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, efectos secundarios
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

Pregunta 26: ¿Se debe suspender y cuándo el tratamiento con estatinas en pacientes ancianos (mayores de 74 años?

Pacientes	Pacientes en tratamiento con estatinas en prevención primaria o secundaria
Intervención	Suspensión de estatinas
Comparación	Mantenimiento con estatinas
Resultados	Mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, efectos secundarios
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA

2. Introducción.

Las recomendaciones que se hacían en la versión anterior de la guía eran las siguientes (1):

- La decisión de iniciar un tratamiento hipolipemiante con estatinas en prevención primaria en las personas mayores de 75 años, debe de hacerse de forma individualizada y una vez valorados los riesgos que pueden superar a unos beneficios de los que no hay evidencias. Recomendación por consenso.
- En prevención primaria, en las personas mayores de 80 años en tratamiento previo con estatinas, se recomienda valoración de la conveniencia de interrumpir el tratamiento con estatinas en función de la esperanza y calidad de vida del paciente. Recomendación por consenso.
- No existe ninguna indicación respecto a la prevención secundaria ni a la interrupción del tratamiento en relación con la edad.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	No revisa este aspecto.	-	-

Resumen GPC Base:

No procede.

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** (Sólo para la prevención secundaria)	

Conclusión:

Se procede a actualizar la búsqueda.

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, Rotaeche 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).

Grade Evidence profile

Pregunta 24: ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (>74 años)?

Comparación: estatinas vs. placebo en prevención primaria en pacientes >74 años

Bibliografía: Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 3 de diciembre de 2013;62(22):2090-9.

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	N total del grupo control y grupo intervención	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total											
7	ECA	Serio[1]	No serias	No seria[2]	No serias	Poco probable	21435	RR 0,94 (de 0,85-a 1,03)	3 menos por 1000 (de 7 menos a 2 más)	□□□□ MODERADA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular											
5	ECA	Serio[1]	No serias	No seria[2]	No serias	Poco probable	13914	RR 0,90 (de 0,68 a 1,09)	1 menos por 1000 (de 4 menos a 2 más)	□□□□ MODERADA	CRÍTICA
Desenlace3: IAM (media de seguimiento 3,5 años)											
5	ECA	Serio[1]	No serias	No seria[2]	No serias	Poco probable	15929	RR 0,60 (de 0,43 a 0,84)	15 menos por 1000 (de 5 menos a 21 menos)	□□□□ MODERADA	CRÍTICA
Desenlace 4: ACVA (media de seguimiento 3,5 años)											
5	ECA	Serio[1]	No serias	No seria[2]	No serias	Poco probable	16322	RR 0,76 (de 0,62 a 0,92)	9 menos por 1000 (de 3 menos a 14 menos)	□□□□ MODERADA	CRÍTICA
Desenlace 5: Nuevos diagnósticos de cáncer											
3	ECA	Serio[1]	No serias	No seria[2]	No serias	Poco probable	T11556	OR 0,89 (de 0,85 a 1,15)	1 menos por 1000 (de 13 menos a 8 más)	□□□□ MODERADA	IMPORTANTE

[1] Datos de subgrupos de los ECAs incluidos.
[2] Incluyen pacientes > de 65 años y no solo >74 años

Pregunta 25: ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (>74 años)?

Comparación: estatinas vs. placebo en prevención secundaria en pacientes >74 años

Bibliografía: Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, De Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. J. Am. Coll. Cardiol 2008;51(1):37-45.

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 (tiempo medio de seguimiento 5 años)												
9	ECA	no serias	no serias	serias[1]	no serias	Poco probable	1531/9819 (15,6%)	1827/9750 (18,7%)	RR 0,78 (de 0,65 a 0,89)	41 menos por 1000 (de 21 menos a 66 menos)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad por enfermedad coronaria (media de seguimiento 5 años)												
9	ECA	no serias	no serias	serias[1]	no serias	Poco probable	857/9819 (8,7%)	1102/9750 (11,3%)	RR 0,70 (de 0,53 a 0,83)	34 menos por 1000 (de 19 menos a 53 menos)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace3: Infarto agudo de miocardio no fatal (media de seguimiento de 5 años)												
8	ECA	no serias	no serias	serias	no serias	Poco probable	357/4453 (8%)	465/4419 (10,5%)	RR 0,74 (de 0,6 a 0,89)	27 menos por 1000 (de 12 menos a 42 menos)	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace4: Revascularización (media de seguimiento 5 años)												
7	ECA	no serias	no serias	serias[1]	no serias	Poco probable	422/4274 (9,9%)	586/4232 (13,8%)	RR 0,70 (de 0,53 a 0,83)	42 menos por 1000 (de 24 menos a 65 menos)	□□□□ MODERADA	IMPORTANTI
Desenlace5: ACVA (media de seguimiento 5 años)												
5	ECA	no serias	no serias	serias[1]	no serias	Poco probable	458/8723 (5,3%)	611/8698 (7%)	RR 0,75 (de 0,56 a 0,94	18 menos por 1000 (de 4 menos a 31 menos)	□□□□ MODERADA	CRÍTICA

[1] No solo entre en mayores de 74 años, se incluyen desde 65 años.

Resumen de la evidencia.

El grupo elaborador tomó la decisión de plantearse esta pregunta respecto a las persona de más de 74 años, ya que es a partir de esta edad cuando dejan de estar incluidas en tabla de RCV (REGICOR) recomendada en esta guía. La pregunta inicial ha sido dividida en tres, ya que se trata de situaciones que precisan distintas consideraciones: la prevención primaria, la prevención secundaria y la suspensión del tratamiento con estatinas por motivos de edad.

Como una cuestión previa a la utilización de estatinas en los pacientes ancianos, nos hemos preguntado sobre el peso de los niveles de los lípidos en el RCV de esta población. Existen varios estudios de cohortes y una revisión narrativa que tratan el tema de la relación de los niveles de lípidos y la enfermedad cardiovascular entre la población de más edad en prevención primaria. En el estudio publicado en el 2007 por *Prospective Studies Collaboration(*2*)* se realizó un metaanálisis de estudios de cohortes en población sin enfermedad previa en el que se concluye que los niveles de colesterol total (CT) están relacionados con la enfermedad coronaria también en los ancianos, incluidos los pacientes de entre 70 y 89 años. Sin embargo en este estudio también quedó patente que esta relación disminuye con la edad y así mientras que entre los 40 y 49 años el descenso de 1mmol de las cifras de CT usual suponía para la mortalidad por enfermedad coronaria un HR de 0,44 (0,42-0,48), entre los 80 y los 89 años representa un HR de 0,85 (0,82-0,89). Un estudio de cohortes realizado en población danesa sin enfermedad coronaria (3) encontró que la relación entre las cifras de CT y la enfermedad coronaria declinaba con la edad siendo estadísticamente significativo solo en los niveles más altos de CT (>309mg/dl) entre los 70 y 79 años y no significativo en ningún nivel (≥193-<232; ≥232-<309; >309 mg/dl) para los mayores de 80 años. Una revisión de estudios de cohortes (4) pacientes mayores de 80 años en los que se mezclaba prevención primaria y secundaria concluía que en los niveles de CT por debajo de 213mg/dl se incrementa su mortalidad y que posiblemente los niveles óptimos se encuentren alrededor de 232 mg/dl.

Además, hay que tener en cuenta que esta población a menudo está afectada por múltiples comorbilidades, algunas muy limitantes, que aseguran un acortamiento de su expectativa de vida substancial por lo que es muy importante la toma de decisiones individualizada teniendo en cuenta estos factores (5).

Prevención primaria

En diciembre de 2013 se publicó una RS con metaanálisis (6) de los datos de la población de ≥ 65 años obtenidos de subgrupos de ECA sobre este tema. Los resultado obtenidos no eran significativos en mortalidad total [RR 0,94 (0,85-a 1,03)] ni en mortalidad cardiovascular [0,90 (de 0,68 a 1,09)] y se apreciaba una disminución tanto del IAM [RR 0,60 (de 0,43 a 0,84] como del ACVA [RR 0,76 (de 0,62 a 0,92)]. Lo que se traduce en que tratando a 100 personas durante 3,5 años se evitaban 1,5 IAM y 0,9 ACVA sin disminuir la mortalidad. Tampoco se encontró un aumento significativo en la aparición de

nuevos casos de cáncer.

Los resultados obtenidos no se pueden extrapolar sin más reflexiones a nuestra respuesta ya que no se ajustan completamente a la población de nuestra pregunta, ancianos > 74 años, porque que la media de edad en el estudio era de 73 años y los pacientes del único ECA cuyo objetivo eran pacientes de entre 70 y 82 años (media de 75 años), debían ser ancianos que hubieran sufrido un evento cardiovascular o con riesgo alto de padecerlo. Según refiere en la RS los pacientes de cada uno de los otros ECA eran seleccionados si presentaban:

- Niveles intermedios de colesterol y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular
- HTA y moderada hipercolestrolemia
- HTA y al menos otros 3 factores de riesgo cardiovascular
- Hipercolesterolemia primaria
- DM tipo 2 y al menos otros 3 factores de riesgo cardiovascular
- PCR > 2mg/l
- Hipercolesterolemia en población japonesa

Consideramos que en esta población es necesario, antes de iniciar el tratamiento farmacológico, tener en consideración otros factores como las expectativas de vida y sus intereses ya que se trata de un grupo heterogéneo en el que se incluyen personas que padecen enfermedades muy evolucionadas, varias patologías y que con frecuencia están polimedicadas. Un ejemplo de esto son los hallazgos de un estudio con entrevistas a ancianos con una media de edad de 76 años sobre la toma de medicación en prevención primaria cardiovascular, en las que se observó que daban mucha importancia a los efectos secundarios y que, en cambio, pequeñas mejoras en los beneficios no los consideraban importantes (7).

Prevención secundaria

Se ha encontrado una revisión sistemática del año 2008 que valora la eficacia de las estatinas en la reducción de la mortalidad total en pacientes ancianos con enfermedad coronaria de base. Esta revisión incluía pacientes de entre 65 y 82 años que formaban parte de diversos ECA, era, por lo tanto, un análisis de subgrupos. Los resultados fueron favorables para todas las variables de resultado revisadas. La variable principal es mortalidad total RR 0,78 (0,65-0,89), y las secundarias mortalidad por enfermedad coronaria RR 0,70 (0,53-0,83), IAM no fatal RR 0,74 (0,60-0,89), ACVA RR 0,75 (0,56-0,94) y revascularización RR 0,70 (0,53-0,83). Las mujeres representaban 1/4 de la población en este estudio por lo tanto estaban infrarepresentadas pero, aunque no presentan los datos, los autores afirman que los resultados eran similares en este grupo (8).

Como se ha resaltado en el apartado anterior esta población es muy heterogénea en cuanto a su estado de salud y su expectativa de vida por lo que en ella es especialmente importante asegurarse que en la

decisión de iniciar el tratamiento farmacológico se tienen en cuenta tanto estos factores como los deseos del paciente adecuadamente informado.

Efectos secundarios

Los datos generales sobre efectos secundarios de las estatinas se pueden encontrar en la ficha específica sobre ellos (pregunta nº11). Resumiendo diremos que existen datos claros sobre un aumento en la incidencia de DM y elevación clínicamente relevante de las cifras de transaminasas.

Es posible, como se sugiere en algunas publicaciones, que los efectos secundarios sean más frecuentes en los pacientes de mayor edad (9).

Retirada de las estatinas

No se ha encontrado en la literatura artículos que traten sobre este aspecto en personas mayores de 74 años.

Existen estudios realizados en población general que estando en tratamiento con estatinas en prevención secundaria abandonan el tratamiento. Así un estudio de cohortes revisó el efecto de este abandono tras haber sufrido un IAM, con una media edad de 68,4 años ±12,8, en los que encontraron que en el grupo que abandonó frente a los que no habían utilizado nunca el tratamiento con estatinas, aumentó la mortalidad medida durante el primer año tras el IAM. Parece importante señalar que en el grupo que abandonó el tratamiento, los pacientes utilizaban basalmente mayor cantidad de fármacos que los que no lo habían utilizado nunca, quizás esto signifique que se trataba de pacientes de mayor gravedad lo que justificaría el aumento de la mortalidad (10). En otro estudio en el que pacientes tras haber iniciado tratamiento con estatinas por haber sufrido un ACVA lo abandonaban también encontraron resultados similares, siendo este abandono uno de los predictores que alcanza significación estadística al medir la mortalidad en el año siguiente de haber sufrido el ACVA. Esta asociación es más grande cuanto más temprano es el abandono de las estatinas (11). En ambos trabajos se produjo asimismo un abandono de otros medicamentos importantes como antiagregantes o IECA que es probable que influyera en los resultados.

Estos estudios no responden en absoluto a la pregunta de esta revisión respecto a los pacientes en prevención primaria y solo parcialmente respecto a los de prevención secundaria, ya que se desconoce qué ocurre en los grupos de mayor edad que son los protagonistas de la pregunta, por lo que finalmente el equipo redactor decidió no cumplimentar la tabla de Grade.

Un reciente artículo que revisa de forma narrativa los beneficios y riesgos del uso de estatinas en ancianos sugiere la retirada de las estatinas en las siguientes situaciones (9):

- Los beneficios potenciales ya no son clínicamente relevantes. Pacientes con discapacidades físicas o cognitivas severas, o aquellos en su último año de vida, en los que los objetivos de los tratamientos pasan de preventivos a paliativos en los que reducir el riesgo de eventos vasculares

o mortalidad puede no ser relevante.

- Efectos adversos graves como miositis, rabdomiólisis o insuficiencia hepática grave.
- Existencia de síntomas o signos compatibles con los efectos adversos de las estatinas y con una relación temporal, tales como mialgia, elevación moderada o grave de las enzimas hepáticas, deterioro cognitivo o fatiga.
- Necesidad de utilizar medicamentos que interactúan con las estatinas (aumentando el riesgo de toxicidad).

Opinión de los pacientes

En un estudio en el que se preguntó a 356 personas ancianas (media de edad de 75 años) sobre su opinión acerca de la toma de medicación para la prevención primaria cardiovascular, se concluyó que la presencia de efectos adversos tienen una gran influencia en la decisión de tomar o no la medicación y que, por otro lado, esta decisión está poco influenciada por pequeños cambios en los beneficios (7).

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

Pregunta Nº 24: ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (>74 años)?

Comparación: estatinas vs placebo en personas >74 años en prevención primaria

Población: *Pacientes ancianos (>74 años) en prevención primaria*
Intervención*: Estatinas*
Comparación*: No estatinas*
Perspectiva: *Clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Moderada</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>2. Mortalidad cardiovascular</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>3. IAM</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>4. ACVA</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>5. Cáncer</td><td>Moderada</td></tr></table></td><td>Se encuentra disminución tanto de IAM como de ACVA. La población de la que parte esta información tiene una media de edad de 73 años y son pacientes con factores de riesgo cardiovascular.</td><td>Es sabido que el uso de estatinas aumenta el riesgo de DM y miopatias.</td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td><td>Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>2. Mortalidad cardiovascular</td><td>Sin efecto</td></tr><tr><td>3. IAM</td><td>Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes</td></tr><tr><td>4. ACVA</td><td>Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes</td></tr><tr><td>5. Cáncer</td><td>Sin efecto</td></tr></table></td><td>Existe disminución de IAM y ACVA sin que este estudio detecte efectos secundarios relevantes.</td><td>Además del aumento en la incidencia de DM y de miopatias con el uso de estatinas no recogido en esta RS, existen otros factotes como expectativas de vida, intereses de los pacientes, la polifarmacia que con frecuencia tienen estos pacientes o al menos una parte de ellos.</td></tr>
</table>

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo	Entrevistas a ancianos con una media de edad de 76 años sobre el toma de medicación en prevención primaria cardiovascular, en las que se observa que dan mucha importancia a los efectos secundarios y que, en cambio, pequeñas mejoras en los beneficios no los consideran importantes	
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes están en el límite en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	Parcialmente en desacuerdo Parcialmente en desacuerdo	El coste será aceptable cuando en la decisión de iniciar el tratamiento se tengan en cuenta tanto la opinión del paciente como los inconvenientes de incluir un medicamento más además de los efectos secundarios que podrían ser más frecuentes en los pacientes de mayor edad.	

Balance de las consecuencias:	
Estatinas vs. Placebo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
Recomendación:	
Estatinas vs. Placebo	**Se sugiere considerar la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se sugiere considerar la opción de iniciar tratamiento con estatinas en prevención primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular >74 años. Previo al inicio de tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida de los pacientes y de manera explícita su opinión sobre el tema.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Ha demostrado disminución de enfermedad cardiovascular pero los pacientes incluidos en la franja de edad es un grupo heterogeneo en el que se incluyen personas con una corta expectativa de vida por otras patologías y que con frecuencia están polimedicados.

Factibilidad:

Totalmente factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

La realización de ECAs en personas mayores de 74 años y estudios sobre la opinión de iniciar tratamientos preventivos en pacientes con pluripatología y polimedicados.

Pregunta Nº 25: ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (>74 años)?
Comparación: Estatinas vs. placebo

Población: *Pacientes ancianos (>74 años) en prevención secundaria*
Intervención*: Estatinas*
Comparación*: No estatinas*
Perspectiva: *Clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>Moderada</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Calidad</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>2. Mortalidad por enfermedad coronaria</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>3. IAM no fatal</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>4. Revascularización</td><td>Moderada</td></tr><tr><td>5. ACVA</td><td>Moderada</td></tr></table></td><td>Se produce una disminución de riesgo en todas las variables estudiadas.</td><td></td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td><td>Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>Magnitud del efecto</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>Beneficio importante/ Modesto</td></tr><tr><td>2. Mortalidad por enfermedad coronaria</td><td>Beneficio importante/ Modesto</td></tr><tr><td>3. IAM no fatal</td><td>Beneficio importante/ Modesto</td></tr><tr><td>4. Revascularización</td><td>Beneficio importante/ Modesto</td></tr><tr><td>5. ACVA</td><td>Sin efecto</td></tr></table></td><td>Balance positivo para el tratamiento con estatinas para prevención secundaria en pacientes mayores de 65 años.</td><td></td></tr>
</table>

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿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 De acuerdo		Probablemente favorable a su uso.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son muy bajos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	De acuerdo De acuerdo		Probablemente favorable, ya que disminuye la mortalidad y los eventos de origen cardiovascular.

Balance de las consecuencias:	
Estatinas vs. placebo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
Recomendación:	
Estatinas vs. placebo	**Se recomienda la opción.**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda el tratamiento con estatinas para la prevención secundaria en pacientes mayores de 74 años. Previo al inicio de tratamiento deben considerarse otros factores, como la expectativa de vida de los pacientes y de manera explícita su opinión sobre el tema.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Se ha demostrado disminución de eventos con escasos efectos secundarios, aunque se trata de evidencia indirecta al considerarse estudios que incluían pacientes mayores de 65 años. No obstante en estos pacientes existen otro tipo de consideraciones: comorblidad, expectativas de vida que son también importantes a la hora de realizar la recomendación.

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Realización de ECAs en población >74 años.

Pregunta Nº 26: ¿Se debe suspender y cuándo el tratamiento con estatinas en las personas mayores de 74 años?

Comparación: suspender tratamiento con estatinas vs. No suspenderlas en personas mayores de 74 años.

Población: *Pacientes mayores de 74 años en tratamiento con estatinas*
Intervención*: Suspender estatinas*
Comparación*: No suspender estatinas*
Perspectiva: *Clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Evidencia no identificada			No existe evidencia.	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	-				Será necesario individualizar la decisiones porque dependerá del pronóstico de vida, los efectos secundarios, la comorbilidades,etc
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierta Incierta		Dependera de la expectativa de vida y la situación basal. Aquellos que se encuentren en una situación basal aceptable probablemente elegirían continuar con la medicación si lo beneficios son ciertos como en la prevención secundaria.

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	-	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	De acuerdo De acuerdo		El coste de mantener el tratamiento serán probablemente bajos en los pacientes en prevención secundaria y con buena situación vital.

Balance de las consecuencias:	
Suspender vs. No suspender estatinas	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
Recomendación:	
Suspender vs. No suspender estatinas	-

Redacción de la recomendación:

√ Se sugiere considerar la opción de suspender el tratamiento con estatinas y evaluar la situación clínica del paciente y su pronóstico de vida de manera repetida para evaluar beneficios y riesgos.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Dada la ausencia de evidencias en esta pregunta consideramos que es necesario realizar una valoración individualizada teniendo en cuenta esta posibilidad.

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Plantear estudios que valoren esta opción.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	systematic[sb] AND (("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 ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields])) ("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 discontinuation[All Fields]	2008-2013
Embase (Ovid)	1. aged/ 2. cardiovascular disease/ or cardiovascular risk/ or cerebrovascular disease/ or coronary artery disease/ 3. 1 and 2 4. cholesterol blood level/ 5. 3 and 4 6. limit 5 to yr="2007 - 2013" 7. limit 6 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" 1. drug withdrawal/ or discontinuation.mp. 2. hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase/ 3. 1 and 2	2008-2013
Cochrane (Ovid)	“statins” “prevention” “cardiovascular”	2008-2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Lewington S, 2007	Sí
Iversen A, 2009	No
Petersen LK, 2010	No
Afilalo J, 2008	Sí
Daskalopoulou SS, 2008	Sí
Colivicchi F, 2007	No
Fried TR, 2011	No
Savarese G, 2013	Sí

Anexo III. Bibliografía.

(1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia 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) Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007;370:1829-39.

(3) Iversen A, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. Eur J Intern Me 2009;20:139-44.

(4) Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. Age Ageing 2010;39:674-80.

(5) Rosenson RS. Treatment of dyslipemia in the older adult. Up-to-date, 2014.

(6) Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology 2013;2013/08/21:2090-9.

(7) Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. Arch Intern Med 2011;171:923-8.

(8) Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology 2008;51:37-45.

(9) Hilmer S, Gnjidia D. Statins in older adults. Australian Prescriber 2013;36(3):79-82.

(10) Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, Brophy JM, Mayo NE, Suissa S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. Eur Heart J 2008;29:2083-91.

(11) Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. Stroke 2007;38:2652-7.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 29
¿CUÁL DEBE SER EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA?

1. PREGUNTA CLÍNICA EN FORMATO PICO.

Pacientes	Población general con niveles elevados de triglicéridos
Intervención	Hipolipemiantes (estatinas, fibratos, omega-3, ácido nicotínico)
Comparación	Placebo
Resultados	Reducción morbimortalidad/pancreatitis
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA, estudios de cohortes

2. Introducción.

Las recomendaciones que se hacían en la versión anterior de la guía fueron las siguientes:

- Cuando los niveles de triglicéridos (TG) se sitúan por debajo de 500 mg/dl, la toma de decisiones clínicas debe considerar la situación global del riesgo cardiovascular del paciente. (Grado D)
- En los pacientes con niveles de TG por encima de 200 mg/dl se recomienda como primera medida disminuir el peso, aumentar la actividad física y reducir o eliminar el consumo de alcohol. (√)
- Se recomienda el tratamiento con fibratos cuando los niveles de TG permanecen por encima 500 mg/dl a pesar de los cambios en el estilo de vida.(D)
- Los ácidos grasos omega-3 podrían utilizarse como tratamiento de la hipertrigliceridemia de manera co-adyuvante al tratamiento con fibratos.(D)

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	No aborda de forma directa esta cuestión.		

Resumen GPC Base:

Las guías utilizadas no abordan esta cuestión de forma separada. Están dirigidas a la prevención de la enfermedad cardiovascular y a las actuaciones más beneficiosas para reducir el riesgo de su aparición.

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	ECAs 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, Rotaeche 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).

GRADE evidence profile

Comparación 1: Estatinas vs. Placebo / atención estándar

Bibliografía: 13. Preiss D, Tikkanen M, Welsh P, Ford I, Lovato L, Elam M, et al. Lipid-modifying Therapies and Risk of Pancreatitis. A meta-analysis.JAMA. 2012;308(8):804-11

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: Pancreatitis (seguimiento de 1,9 a 6,1 años)												
16	ECA	Serios[1]	No seria	Seria[2]	No seria	Poco probable	113.800 (total pacientes) (309 eventos: 0,27%)		RR 0,77 (de 0,62 a 0,97)	NNT 1.175 (IC 95% de 693 a 9.195) en 5 años	□□□□ BAJA	CRITICA

[1]No hubo estandarización en el método de identificación y recogida de casos. No se puede diferenciar los casos de pancreatitis aguda y crónica. Los ECA tendieron a excluir pacientes con hipertrigliceridemia elevada; los resultados no son necesariamente generalizables a este grupo de pacientes.

[2]Los datos están obtenidos de medidas de resultados secundarias, la pancreatitis no era el objetivo del estudio.

Comparación 2: Fibratos vs. Placebo

Bibliografía: 13. Preiss D, Tikkanen M, Welsh P, Ford I, Lovato L, Elam M, et al. Lipid-modifying Therapies and Risk of Pancreatitis. A meta-analysis.JAMA. 2012;308(8):804-11

16. Min Jun, Celine Foote, JichengLv, Bruce Neal, Anushka Patel, Stephen J Nicholls, Diederick E Grobbee, Alan Cass, John Chalmers, VladoPerkovic. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 1875–84.

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: Pancreatitis[13] (5,3 años de seguimiento)												
7	ECA	Serios[1]	no seria	seria[2]	no seria	Poco probable	40.162 (total pacientes)		RR 1,39 (de 1,00 a 1,95)	NNH 935 (IC 95% 388 a >50.000)	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace2: Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)[16] (seguimiento de 21 meses a 5,1 años)												
5	ECA	Seria[3]	seria[5]	no serio	no seria	Poco probable	9.975 (13.6%)	9.969 (15.2%)	RR 0,90 (0,882 a 1,00)	15 menos por 1000 (de 27 menos a 0 más)	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace3: Eventos coronarios[16]												
16	ECA	Seria[3,4]	no seria	no serio	no seria	Poco probable	21.503	23.164	0,87 (0,81 a 0,93)	-	□□□□ BAJA	CRÍTICA
Desenlace4: Ictus[16]												
8	ECA	Seria[3]	no seria	no serio	no serio	Poco probable	27.021 (total pacientes)		RR 1,03 (0,91 a 1,16)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace5: Mortalidad cardiovascular[16]												
6	ECA	Seria[3]	no seria	no serio	no serio	Poco probable	22.066 (total pacientes)		RR 0,97 (0,88 a 1,07)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA
Desenlace6: Mortalidad total[16]												
16	ECA	Seria[3]	no seria	no serio	no serio	Poco probable	44.813 (total pacientes)		RR 1,00 (0,93 a 1,08)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA

[1] No hubo estandarización en el método de identificación y recogida de casos. No se puede diferenciar los casos de pancreatitis aguda y crónica. Los ECA tendieron a excluir pacientes con hipertrigliceridemia elevada; los resultados no son necesariamente generalizables a este grupo de pacientes.

[2] Los datos están obtenidos de medidas de resultados secundarias, la pancreatitis no era el objetivo del estudio.

[3] Posible no aleatorización de los ECA más antiguos

[4] Riesgo de sesgo de publicación

[5] Heterogeneidad atribuible en su mayor parte al *VA CO-OP Atherosclerosis study* que incluyó pacientes con enfermedad cerebrovascular previa.

Comparación 3: A. grasos vs. Placebo

Bibliografía: GD. Eslick, PR.C. Howe, C Smith, R Priest, A Bensoussan. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Cardiology 136 (2009) 4–16.

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	Diferencia de medias (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Nivel Triglicéridos (media de seguimiento de 24 semanas)												
47	ECA	Serio[1,2]	No	Seria[3]	No	Poco probable	16.511 (total pacientes)		-0,34 mmol/L (-0,41 a -0,27)	-	□□□□ BAJA	NO IMPORTANTE

[1]Riesgo de sesgo de publicación.

[2]En los estudios más antiguos las dosis de ácidos grasos omega 3 utilizadas fueron superiores y los pacientes tenían niveles basales de TG más elevados. No se detallan cuáles son los valores basales de TG.

[3] La población incluida en los estudios fue diversa pudiendo incluir pacientes con hiperlipemia, diabetes mellitus, IAM, enfermedad arterio-coronaria,…

Resumen de la evidencia.

La hipertrigliceridemia es una forma de dislipemia que se caracteriza por un aumento de los niveles sanguíneos de triglicéridos y que se asocia frecuentemente con otros trastornos lipídicos.

La hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular

Se sigue manteniendo el debate sobre la importancia de los triglicéridos (TG) como factor que aumenta el RCV. La aparición de nuevos estudios sigue apuntando en el sentido de que la asociación de los TG con la enfermedad cardiovascular desaparece cuando se ajusta por el c-HDL y otros parámetros.

En un meta-análisis (1) de 68 estudios prospectivos publicado recientemente, que incluyó a 302.430 personas sin enfermedad cardiovascular, con el objetivo de evaluar la asociación de los principales parámetros lipídicos y apoproteínas con el riesgo de enfermedad cardiovascular, se observó que la concentración de TG no se relacionó de forma independiente [HR 0,99 (0,94-1,05)] con el riesgo de enfermedad coronaria después de ajustar por HDL-c, no-HDL-c, y otros factores de riesgo estándar. Por ello, para la valoración de la población general, los TG no proporcionan información adicional sobre el riesgo vascular siendo conocidos el HDL-c y los niveles de CT.

En un estudio (2) realizado para evaluar una variante genética que regula la concentración de TG (-1131T>C promotor del polimorfismo del gen de la Apo5) para determinar la probabilidad de causalidad en relación con la enfermedad coronaria, se comparó el riesgo de enfermedad coronaria para la concentración de TG genéticamente elevados con los registrados para diferencias equivalentes en la concentración de TG circulantes en estudios prospectivos. Aunque en los portadores de 2 alelos de la variante genética ligada a un aumento en la concentración de TG la OR para EC fue 1,40 (1,12-1,75) en comparación a los no portadores, esta asociación podría estar determinada por la asociación, también encontrada, entre el c-HDL y esta variante genética.

En el meta-análisis de estudios prospectivos de Murad y col (3) se encontró asociación entre la HTG y la mortalidad cardiovascular [OR 1,80 (1,31-2,49)], eventos CV [OR 1,37 (1,23-1,53)], infarto de miocardio [OR 1,31 (1,15-1,49)] y pancreatitis [OR 3,96 (1,27-12,34)]. Sin embargo, como comentan los autores, la fuerza de la inferencia está limitada por la inconsistencia inexplicada de los resultados y el alto riesgo de sesgos de confusión y publicación.

No está claro, por lo tanto, con la evidencia actualmente disponible, si los TG son por si mismos un factor de riesgo cardiovascular o es su coexistencia con otras alteraciones lipídicas lo que asocia su presencia con la enfermedad cardiovascular.

¿Cuál es el tratamiento de la hipertrigliceridemia?

No hay ensayos clínicos que hayan investigado las diferentes estrategias propuestas en el tratamiento de la hipertrigliceridemia, por lo que no se ha establecido con precisión cuál es el abordaje más correcto de la misma.

Tampoco se ha establecido un único umbral de concentración de TG por encima del cual puede ocurrir una pancreatitis, habiéndose definido arbitrariamente por encima de 1000 mg/dl (4), aunque los niveles de TG por encima de los cuales puede producirse una pancreatitis pueden superar los 2000 mg/dl (5).

Es importante en el abordaje inicial de los pacientes con hipertrigliceridemia, descartar dislipemias genéticas (sobre todo la hipercolesterolemia familiar combinada) que pueden aumentar el riesgo de eventos coronarios.

En los pacientes con hipertrigliceridemia leve o moderada (niveles <1000 mg/dl)no está indicado el tratamiento farmacológico (6). Un porcentaje elevado de HTG son de etiología secundaria, siendo la obesidad, el tabaquismo, consumo de alcohol y la diabetes las causas secundarias más frecuentes, con predominio de etiología etílica y tabaquismo en el varón y obesidad y diabetes en las mujeres (7). La manifestación de la HTG en los trastornos primarios (sobre todo la HTG primaria) está también fuertemente determinada por el impacto ambiental y estilos de vida.

El tratamiento inicial de estos pacientes debe dirigirse a los cambios en el estilo de vida. Reducir el peso en los pacientes obesos, reducir el consumo de carbohidratos simples, disminuir el consumo de alcohol, realizar ejercicio físico y abandonar el consumo de tabaco son el primer paso en el tratamiento del paciente con HTG (6;8).

Estatinas y fibratos en el tratamiento de la HTG

Hay que tener en cuenta, además, que la utilización de fibratos en pacientes con HTG leve o moderada podría aumentar el riesgo de pancreatitis. En el meta-análisis de Preiss (9), cuyo objetivo fue comprobar el riesgo de pancreatitis de estatinas y fibratos (16 ECA con estatinas y 7 ECA con fibratos) se comprobó que, tras 4,1 años de seguimiento, el tratamiento con estatinas se asoció a un menor riesgo de desarrollar pancreatitis, con un RR 0,77 (0,62-0,97) (NNT 1.175). No se observó diferencia en el desarrollo de pancreatitis entre estatinas a dosis intensivas y estatinas a dosis moderadas (RR 0,82; 0,59-1,12).Tampoco se encontró una asociación entre el uso de fibratos y el riesgo de pancreatitis (RR 1,39; 1,00-1,95). En el análisis de sensibilidad que realizan los autores de los 4 principales ECA con fibratos con datos publicados se observo, sin embargo, un aumento del riesgo (RR 1,75;1,07-2,86).

En los pacientes con cifras muy elevadas de TG aumenta el riesgo de pancreatitis, siendo la hipertrigliceridemia la causa de alrededor del 10% de las pancreatitis. El nivel de TG a partir del cual puede ocurrir una pancreatitis es desconocido, aunque se piensa que son necesarios niveles de más de 1.000 mg/dl de TG para inducirla (5;10).

El tratamiento de estos pacientes debería basarse en la actuación sobre los estilos de vida, en la forma anteriormente indicada, disminuir el consumo de grasa e iniciar tratamiento farmacológico para evitar el riesgo de pancreatitis. Los fármacos que se han utilizado en la HTG por ser los que disminuyen en mayor medida los niveles sanguíneos de TG han sido, fundamentalmente, los fibratos, los ácidos grasos omega-

3 y el ácido nicotínico.

Fibratos en el tratamiento de la HTG

Se han publicado en los últimos años varios meta-análisis para analizar el efecto de los fibratos en el perfil lipídico y en la prevención de los eventos cardiovasculares. En los ensayos clínicos se han introducido pacientes con niveles de TG < 400 mg/dl, por lo que no tenemos evidencia en variables de morbimortalidad en pacientes con niveles superiores, ni tampoco datos sobre modificaciones en estilos de vida.

Los fibratos están considerados actualmente como el tratamiento farmacológico más adecuado en los pacientes con HTG severa, ya que han demostrado producir una importante reducción de los TG.

Desde la última edición de la guía se han publicado varios meta-análisis dirigidos a evaluar el papel de los fibratos en el perfil lipídico y eventos CV. El meta-análisis de Abourbih et al, 2009 (11), cuyo objetivo fue analizar el efecto de los fibratos en el perfil lipídico y en los resultados cardiovasculares, incluyó 20 estudios, entre los cuales estaban los 4 principales estudios realizados con fibratos (BIP, FIELD, VA-HIT y HHS), con una población de 25.665 pacientes. Como ya se había puesto de manifiesto en meta-análisis anteriores, se observó que los fibratos reducen el IAM no fatal (OR 0,78 (0,69-0,89) en comparación a placebo, pero no disminuyen la mortalidad cardiaca, ni afectan a la mortalidad total. Los fibratos redujeron los niveles de TG en un rango entre -120 y -20 mg/dl, obteniéndose mayores reducciones en aquellos estudios que incluyeron pacientes con niveles basales de TG más elevados. Los fibratos tienen un efecto más modesto en LDL, HDL y CT.

Resultados similares se obtienen en el meta-análisis de Jun et al, 2010 (12), que incluyó 18 estudios. En 5 de los ensayos (19.977 pacientes) se recogieron datos de eventos cardiovasculares mayores y se observó una reducción del 10 % los eventos cardiovasculares mayores RR 0,90 (0,82-1,00) con los fibratos. Los eventos coronarios se redujeron en un 13% (RR 0,87; 0,81-0,93). No se redujo ni el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular ni mortalidad no cardiovascular. Los fibratos se asociaron con un incremento en los niveles sanguíneos de creatinina.

Se ha sugerido la utilización de fibratos sobre todo en el tratamiento de la dislipemia aterogénica (bajos niveles de HDL, altos de TG y partículas de LDL pequeñas y densas). Sin embargo, no hay nuevos ECA que hayan estudiado esta hipótesis, basándose los meta-análisis (13-15) realizados en análisis de subgrupos de ensayos clínicos realizados anteriormente.

En el meta-análisis de subgrupos de Eric Bruckert et al (13), realizado para valorar el impacto de los fibratos en eventos cardiovasculares en pacientes con TG altos o dislipemia aterogénica, se observó una reducción del riesgo cardiovascular en los pacientes con niveles bajos de c-HDL (<35 mg/dl) y altos de (TG >200) que habían sido tratadas con fibratos frente a placebo RR 0,70 (0,60-0,81), lo que sugiere que en estos pacientes los fibratos podrían ser más eficaces. No obstante, no se dispone de estudios en este grupo de pacientes que compare estatinas vs fibratos por lo que las estatinas siguen siendo la primera

opción en el tratamiento. Además, en un ECA (16) publicado recientemente que investigó si la combinación de estatina con fibrato vs estatina en monoterapia reducía el riesgo de EVC en pacientes diabéticos, no encontró diferencias en la variable combinada principal del estudio (infarto de miocardo no fatal, ictus no fatal o mortalidad cardiovascular).

El meta-análisis de Lee et al, 2011 (14) con el mismo objetivo de investigar la influencia de los fibratos en la reducción del riesgo vascular en personas con dislipemia aterogénica obtuvo resultados similares.

Otro meta-análisis (15) realizado con el objetivo de analizar la relación entre la disminución de no-HDLy riesgo de EC para varias terapias de modificación lipídica, encontró la mayor reducción de TG con fibratos (23-37%) y niacina (18-52%), y encontró tanto para las estatinas como fibratos una relación de 1:1 entre el porcentaje de reducción de no-HDL-c y la reducción de enfermedad coronaria. La niacina, sin embargo, incluso en su presentación de liberación prolongada sigue presentando más efectos adversos, que ocasionan en un porcentaje no desdeñable el abandono del tratamiento.

Omega-3 en el tratamiento de la HTG

Otra alternativa al tratamiento de la HTG consiste en la utilización de ácidos grasos omega-3. Estudios anteriores ya han demostrado el efecto sobre la reducción de los TG promovida por los ácidos omega-3 (17).

En un meta-análisis (18) más reciente que incluyó 47 ECA con una población de 16.511 sujetos, con el objetivo de re-evaluar y actualizar el efecto de los suplementos de aceite de pescado en los lípidos sanguíneos, se observó que una dosis media de 3,25 gr/día de omega-3 producen una reducción en los TG de 0,34 mmol/L (0,41 -0,27) (30,24 mg/dl) durante un periodo de tratamiento medio de 24 semanas en sujetos con hipertrigliceridemia. El análisis de meta-regresión reveló que la reducción proporcional de los TG se relacionó tanto con el nivel basal de TG como con el nivel de consumo de omega-3 (DHA o/y EPA), con mayores reducciones con niveles basales de TG más elevados o mayor consumo de omega-3. Los omega-3 no produjeron una reducción significativa del CT o LDL. No se observaron efectos adversos importantes, aunque el 55% de los estudios observaron efectos adversos (principalmente gastrointestinales, sobre todo dispepsia) entre los que tomaron aceite de pescado comparado con el 29% de los que recibieron placebo.

En otro meta-análisis reciente (19) con el objetivo de evaluar el efecto de los suplementos de omega-3 derivados de algas marinas se observó también un reducción de los TG de 0,20 mmol/L (18 mg/dl).

Sin embargo, los ácidos grasos omega-3 no han demostrado disminución del riesgo de eventos cardiovasculares ni mortalidad total. En el meta-análisis de Rizos (20) (analizado en otro apartado de esta misma guía), no se observó asociación entre los suplementos de omega-3 y mortalidad total. La utilización de omega-3 no redujo la mortalidad cardiaca, la muerte súbita, el infarto de miocardio ni el riesgo de ictus.

Acido nicotínico en el tratamiento de la HTG

El ácido nicotínico puede reducir los niveles en sangre de TG de un 15% a un 25% (21). Los efectos secundarios, fundamentalmente los sofocos, han limitado la utilización del ácido nicotínico en la práctica clínica. Hay que tener en cuenta que en el estudio CPD (22), el 57% de los pacientes no hicieron una buena cumplimentación del tratamiento.

La EMEA aprobó el uso clínico de una combinación de ácido nicotínico y laropiprant para el tratamiento de la dislipemia mixta e hipercolesterolemia asociado a estatinas para aquellos pacientes que no pudieran controlarse en monoterapia con estas últimas, o las estatinas fuesen mal toleradas.

Después de conocerse los resultados preliminares del ensayo clínico HPS-THRIVE (23), donde se observó un aumento de la frecuencia de algunas reacciones adversas graves en el grupo tratado con ácido nicotínico + laropiprant, se concluyó que el balance beneficio-riesgo era desfavorable y se decidió su suspender la autorización de la comercialización de este producto en enero del 2013.

Actualmente el ácido nicotínico sólo está disponible en fórmula magistral.

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

Pregunta Nº 29: ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?

C1: Estatinas vs placebo/cuidado estandar
C2: Fibratos vs. Placebo
C3: Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo

Población: *Población general con niveles elevados de tiglicéridos*
Intervención*: fármacos hipolipemiantes*
Comparación*: placebo*
Perspectiva: *Clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr>
<td>CALIDAD</td>
<td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td>
<td>C1 B
C2 B
C3 B

A: Alta,
Mo: Moderada,
B: Baja,
MB: Muy Baja</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th><th>C3</th></tr>
<tr><td>1. Pancreatitis</td><td>B</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2. Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)</td><td>-</td><td>Mo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>3. Eventos coronarios (IAM y muerte coronaria)</td><td>-</td><td>Mo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>4. Ictus</td><td>-</td><td>Mo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>5. Mortalidad cardiovascular</td><td>-</td><td>Mo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>6. Mortalidad total</td><td>-</td><td>Mo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>7. Nivel Triglicéridos</td><td>-</td><td>-</td><td>B</td></tr>
</table>
</td>
<td>C1: el tratamiento con estatinas se asoció a un menor riesgo de desarrollar pancreatitis. Evidencia de metaanálisis de ECA de calidad baja.

C2: no se encontró asociación entre el uso de fibratos y el riesgo de pancreatitis. En análisis de sensibilidad de ECA de datos publicados se observó aumento del riesgo. Evidencia de metaanálisis de baja calidad.
Los fibratos se asociaron a una reducción de eventos cardiovasculares mayores y de eventos coronarios del 10% y 13% respectivamente. No se redujo ni el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular ni mortalidad no cardiovascular. Evidencia de metaanálisis de ECA de baja calidad.

C3: los omega-3 producen una reducción de 0,34 mmol/L en los TG en sujetos con hipertrigliceridemia moderada. Evidencia de metaanálisis de ECA de baja calidad</td>
<td>Los ácidos grasos omega-3 no han demostrado disminución del riesgo de eventos cardiovasculares ni mortalidad total. Metaanálisis de ECA de calidad moderada</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>C1 B>>R
C2 B>R
C3 B<R</td>
<td colspan="2">
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>C1a</th><th>C2</th><th>C3</th></tr>
<tr><td>1. Pancreatitis</td><td>B-I/M</td><td>R-I/M</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2. Eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus)</td><td>-</td><td>B-I/M</td><td>-</td></tr>
<tr><td>3. Eventos coronarios</td><td>-</td><td>B-I/M</td><td>-</td></tr>
<tr><td>4. Ictus</td><td>-</td><td>SE</td><td>-</td></tr>
<tr><td>5. Mortalidad cardiovascular</td><td>-</td><td>SE</td><td>-</td></tr>
<tr><td>6. Mortalidad total</td><td>-</td><td>SE</td><td>-</td></tr>
<tr><td>7. Nivel Triglicéridos</td><td>-</td><td>-</td><td>P-B</td></tr>
</table>
</td>
<td>Valorar otros posibles efectos adversos de los fibratos: Tromboembolismo venoso (NNH=110 en 5 años) Squizzato A et al. Eur Heart J. 2010;31:1248-56

Daño renal agudo (NNH=450 en los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento) Zhao YY eta al. Ann Intern Med. 2010; 156:560-9

Rabdomiolisis (NNH=5.050 en 5 años) Amend KL et al. Ann Pharmacother. 2011;45:1230-9

La ausencia de beneficio de los ácidos grasos omega 3 en variables de morbimortalidad, la molestia de su toma y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.</td>
<td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes

Opiniones probablemente similares</td>
<td>Incierto

Incierto</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RECURSOS</td>
<td>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</td>
<td>Los costes son bajos en relación a los beneficios.</td>
<td>Los costes de la intervención son bajos

Los beneficios son importantes</td>
<td>Parcialmente de acuerdo
Parcialmente en desacuerdo</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</table>

Balance de las consecuencias:	
C-1a: Estatinas vs. Pacebo/cuidado estándar	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
C-2: Fibratos vs. Placebo	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C-3: Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
Recomendación:	
C-1a: Estatinas vs. Placebo/cuidado estándar	**Se sugiere considerar la opción**
C-2: Fibratos vs. Placebo	**-**
C-3: Ácidos grasos omega-3 vs. Placebo	**-**

Redacción de la recomendación:

Se sugiere no considerar de forma aislada los niveles de TG como factor de riesgo cardiovascular.
Se sugiere como primera medida disminuir el peso, reducir el consumo de hidratos de carbono, reducir el consumo de grasa, aumentar la actividad física y reducir o eliminar el consumo de alcohol en los pacientes con niveles de TG >200mg.
Se sugiere en personas con niveles de TG > 1000 mg/dl la posibilidad de tratar con fármacos que reducen los niveles de TG.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Teóricamente los fibratos podrían reducir el riesgo de pancreatitis, por la reducción de niveles de TG. No obstante, no se encontró una asociación entre el uso de fibratos y disminución del riesgo de pancreatitis. Por el contrario, las estatinas reducen la pancreatitis (NNT de 1.200 en 5 años).
Otros efectos adversos potenciales asociados a los fibratos incluyen: tromboembolismo venosos (NNH de 110 en 5 años); daño renal agudo (NNH de 450 en los 3 primeros meses tras inicio del tratamiento) y rabdomiolisis (NNH de 5.050 en 5 años).

Factibilidad:

Totalmente factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Ensayos clínicos comparativos entre los distintos fármacos que evalúen las diferentes estrategias propuestas en el tratamiento de la HTG con objetivos de morbimortalidad (enfermedad cardiovascular, pancreatitis).

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]; ("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh] AND Meta-Analysis OR Clinical Trial [ptyp]; "Triglycerides"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) OR Clinical Trial [ptyp]; "Triglycerides"[Mesh] AND "Fibric Acids"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fibric Acids"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Pancreatitis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "pancreatitis"[MeSHTerms] OR pancreatitis[Text Word]Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND "Fenofibrate"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp], "FibricAcids"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh],FibricAcids"[Mesh] AND "Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Niacin"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))	2008-2013
Embase (Ovid)	“Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND Meta-Analysis[ptyp]; ("Hypertriglyceridemia"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh] AND Meta-Analysis OR Clinical Trial [ptyp]; "Triglycerides"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])) OR Clinical Trial [ptyp]; "Triglycerides"[Mesh] AND "Fibric Acids"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fibric Acids"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] AND "Pancreatitis"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "pancreatitis"[MeSHTerms] OR pancreatitis[Text Word]Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND "Fenofibrate"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp], "FibricAcids"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh],FibricAcids"[Mesh] AND "Hypertriglyceridemia"[Mesh] AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])); "Niacin"[Mesh] AND "Triglycerides"[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]))	2008-2013
Cochrane (Willey)	Triglicéridos. Fibratos, omega-3, ácido nicotinico, niacina.	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Preiss D, 2011	**Sí**
Min Jun, 2010	**No**
Eslick GD, 2009	**Sí**

Anexo III. Bibliografía.

(1) Di Angelantonio E., Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. Jama 2009 Nov 11;302(18):1993-2000.

(2) Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;375(9726):1634-9.

(3) Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocr Disord 2012;12:2.

(4) Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. Curr Opin Lipidol 2009;20(6):497-504.

(5) Brunzell JD. Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2007;357:1009-17.

(6) Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012;97(9):2969-89.

(7) Valdivielso P, Pinto X, Mateo-Gallego R, Masana L, Alvarez-Sala L, Jarauta E, et al. Características clínicas de los pacientes con hipertrigliceridemia remitidos a las Unidades de Lípidos: registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Med Clin (Barc) 2011;136(6):231-8.

(8) Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123:2292-333.

(9) Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. Jama 2012;308(8):804-11.

(10) Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic whit severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. Lipids Health Dis 2011;10:157.

(11) Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. American Journal of Medicine 2009;122(10):962.

(12) 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.

(13) Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic

dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. Journal of cardiovascular pharmacology 2011;57(2):267-72.

(14) 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.

(15) Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2009;53(4):316-22.

(16) 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.

(17) Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. Atherosclerosis 2006;189(1):19-30.

(18) Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2009;136(1):4-16.

(19) Bernstein AM, Ding EL, Willett WC, Rimm EB. A meta-analysis shows that docosahexaenoic acid from algal oil reduces serum triglycerides and increases HDL-cholesterol and LDL-cholesterol in persons without coronary heart disease. Journal of Nutrition 2012;142(1):99-104.

(20) Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. Jama 2012;308(10):1024-33.

(21) Rosenson RS. Approach to the patient with hypertriglyceridemia. UpToDate. 2013.

(22) Clofibrate and niacin in coronary heart disease. Jama 1975;231(4):360-81.

(23) Group HPS. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur Heart J 2013;34:1279-91.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 31
¿CÓMO TRATAR UNA HIPERLIPIDEMIA MIXTA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes con hiperlipidemia mixta
Intervención	Tratamiento específico para pacientes con hiperlipidemia mixta
Comparación	Tratamiento habitual de paciente con hiperlipidemia mixta
Resultados	Morbimortalidad cardiovascular
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

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

√ Debido al mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura de las formas hereditarias de la hiperlipidemia mixta, antes de iniciar el tratamiento se debería realizar una historia de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y de alteraciones lipídicas. Si fueran positivas, estos pacientes pueden considerarse de alto riesgo cardiovascular.

√ En prevención primaria, ante un paciente con hiperlipidemia mixta que no refiere antecedentes familiares, debe calcularse el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR. El objetivo fundamental del tratamiento debe ser reducir el riesgo coronario.

En cuanto a la evidencia, no hay ECA con estatinas ni fibratos realizados en población con hiperlipidemia mixta que valoren resultados como mortalidad y eventos cardiovasculares. Las estatinas han demostrado ser eficaces en reducir los eventos cardiovasculares en otras poblaciones de alto riesgo (ver prevención primaria y secundaria).

La hiperlipidemia familiar de carácter hereditario implica un riesgo aumentado de enfermedad coronaria prematura y de mortalidad cardiovascular (RR 1,7; IC95%: 1,1-2,7) (1, 2).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	No tiene un apartado de hiperlipidemia combinada. Al hablar de tratamiento combinado dice que no hay ECA con resultados cardiovasculares (CV) al añadir fibratos, resinas o nicotínico a estatinas en pacientes con alto riesgo CV Cita una revisión sistemática de estudios de cohortes en la que estatina + gemfibrocilo tienen una incidencia 10 veces mayor de rabdomiolisis. Para ezetimiba remite a la guía de hipercolesterolemia fmiliar, señalando que no han encontrado estudios de morbimortalidad CV.		

Resumen GPC Base:

Este aspecto no está recogido en la guía NICE. Precisa actualización.

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 necesita actualizar la búsqueda desde el 2007.

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	ECAs 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, Rotaeche 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).

La hiperlipidemia mixta incluye individuos con cifras elevadas de colesterol total y triglicéridos, asociadas en ocasiones a descensos de c-HDL.

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) y la hipertrigliceridemia familiar combinada (HTFC) son dos de las formas familiares más comunes de hiperlipidemia. La guía anterior ya citaba trabajos (1;2) que mostraban que la hiperlipidemia familiar de carácter hereditario implica un riesgo aumentado de enfermedad coronaria prematura y de mortalidad cardiovascular.

No se han localizado ECA con estatinas, fibratos ni otros fármacos hipolipemiantes realizados en población con hiperlipidemia mixta que valoren resultados como mortalidad y eventos cardiovasculares ni coronarios. Los estudios que evalúan pacientes con hiperlipidemias mixta han evaluado resultados en niveles de lípidos o variables subrogadas (3-11).

En pacientes con dislipemia aterogénica, altos niveles de triglicérdos y bajos de c-HDL, algunos estudios sugieren que los fibratos solos (12) o combinados con estatinas (13;14) o la niacina (15) podrían ser más eficaces que en población sin dislipemia aterogénica. Estas hipótesis necesitan confirmarse en ensayos clínicos antes de su aplicación en la clínica.

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

Pregunta Nº 31: ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?

Comparación: Tratamiento específico vs Tratamiento habitual

Población: *Pacientes con hiperlipidemia mixta*
Intervención*: Tratamiento específico*
Comparación*: Tratamiento habitual*
Perspectiva: *Clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Muy baja	No hay ECA con resultados de morbimortalidad especificos en poblacion con hiperlipidemia mixta			
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes ?	Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios	El uso de fármacos específicos para bajar niveles lipídicos, TG por un lado (por ejemplo fibratos) y c-LDL (estatinas) no ha demostrado mejorar resultados de morbimortalidad cardiovascular y sí podría aumentar efectos adversos, por ejemplo a nivel muscular.			
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierta Incierta		No se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo En desacuerdo		

Balance de las consecuencias:	
Tratamiento específico vs. Tratamiento habitual	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
Recomendación:	
Tratamiento específico vs. Tratamiento habitual	**No se hace una recomendación al respecto.**

Redacción de la recomendación:

√ Se recomienda en pacientes con hiperlipidemia mixta, investigar si se trata de una dislipemia de carácter hereditario.

√ Se recomienda calcular el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR en paciente con hiperlipidemia mixta sin antecedentes familiares o personales de dislipemia hereditaria.

√ Se recomienda considerar como pacientes de alto riesgo los pacientes con dislipemias genéticas (sobre todo la hipercolesterolemia familiar combinada).

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Las formas hereditarias de hiperlipidemia mixta conllevan un alto riesgo cardiovascular.

No se han localizado estudios con resultados de morbimortalidad en pacientes con hiperlipidemia mixta sin antecedentes de dislipemia hereditaria.

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Realización de estudios con resultados de morbimortalidad en pacientes con dislipemia mixta.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed o Ovid) **Embase (Ovid)**	mixed hyperlipidemia mixed hyperlipidaemia multiple type hyperlipidemia multiple type hyperlipidaemia familial combined hyperlipidemia familial combined hyperlipidaemia familial multiple lipoprotein type hyperlipidemia familial multiple lipoprotein type hyperlipidaemia type iib hyperlipoproteinemia multiple lipoprotein type hyperlipidemia hyperlipidemia multiple lipoprotein type hyperlipidemia familial combinedÁrbol combined hyperlipidemia familial	2008-2013

Anexo III. Bibliografía.

(1) Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992;85(6):2025-33.

(2) Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. Circulation 2000;101(24):2777-82.

(3) Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis 2011;214(1):129-38.

(4) Farnier M. Pravastatin and fenofibrate in combination (Pravafenix((R))) for the treatment of high-risk patients with mixed hyperlipidemia. Expert review of cardiovascular therapy 2012;10(5):565-75.

(5) Chen F, Maccubbin D, Yan L, Sirah W, Chen E, Sisk CM, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of co-administered extended release niacin/laropiprant and simvastatin versus atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia. International journal of cardiology 2013;167(1):225-31.

(6) Goldberg AC, Bittner V, Pepine CJ, Kelly MT, Thakker K, Setze CM, et al. Efficacy of fenofibric acid plus statins on multiple lipid parameters and its safety in women with mixed dyslipidemia. The American journal of cardiology 2011;107(6):898-905.

(7) Mohiuddin SM, Pepine CJ, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, Sleep DJ, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3, randomized, controlled study. Am Heart J 2009;157(1):195-203.

(8) Jones PH, Goldberg AC, Knapp HR, Kelly MT, Setze CM, Stolzenbach JC, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with atorvastatin and ezetimibe in patients with mixed dyslipidemia. American heart journal 2010;160(4):759-66.

(9) Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. Am J Cardiol 2010;106(6):787-92.

(10) Goldberg AC, Bays HE, Ballantyne CM, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with atorvastatin in patients with mixed dyslipidemia. Am J Cardiol 2009;103(4):515-22.

(11) Maki KC, McKenney JM, Reeves MS, Lubin BC, Dicklin MR. Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia. Am J Cardiol 2008;102(4):429-33.

(12) Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. Journal of cardiovascular pharmacology 2011;57(2):267-72.

(13) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008 Jun 12;358(24):2545-59.

(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) Guyton JR, Slee AE, Anderson T, Fleg JL, Goldberg RB, Kashyap ML, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). Journal of the American College of Cardiology 2013;62(17):1580-4.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 32
¿ESTA INDICADO EL TRATAMIENTO COMBINADO DE ESTATINAS CON OTRO FÁRMACO EN PACIENTES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO O EN PREVENCIÓN SECUNDARIA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Prevención primaria de RCV alto o prevención secundaria
Intervención	Estatinas
Comparación	Estatinas más otro fármaco hipolipemiante
Resultados	Mortalidad total y CV, eventos cardiovasculares, efectos secundarios
Tipo de estudio	RS de ECAs, ECAs

2. Introducción.

Estas son las recomendaciones de la versión anterior de la guía (1) en relación al tratamiento combinado de fármacos hipolipemiantes:

- En los pacientes en los que es necesaria la combinación de 2 fármacos se pueden asociar estatinas y resinas de intercambio iónico en dosis bajas y en caso de intolerancia a las mismas, ezetimiba.
- Cuando sea necesaria la combinación de estatinas con fibratos, se recomienda la utilización de fenofibrato
- Se valorará el tratamiento combinado en :
  - Hipercolesterolemias familiares en los que no se consiguen controles adecuados con un fármaco.
  - Circunstancialmente, en pacientes con hiperlipidemias mixtas de origen familiar

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	Se considera que la evidencia que existe para recomendar en prevención primaria la combinación de estatinas con un fibrato, resina o ácido nicotínico es insuficiente. Además, la combinación de la estatina con fibrato se puede asociar con un aumento del riesgo de efectos adversos, en particular la combinación de gemfibrozilo con una estatina. Las ventajas potenciales de la combinación de fármacos de diferentes tipos no pueden asumirse puesto que no hay datos sobre los resultados cardiovasculares en relación a ninguna de las combinaciones para en el manejo de los lípidos. Hay una mayor tendencia de efectos adversos cuando las		

	estatinas se combinan con fibratos u otros fármacos, particularmente cuando las estatinas son utilizadas a mayores dosis.		

Resumen GPC Base:

No recomienda el tratamiento combinado ni en prevención primaria ni en prevención secundaria por no existir estudios que hayan demostrado su eficacia, y en cambio está clara la existencia de mayor número de efectos secundarios.

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, Rotaeche 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).

Tabla de estudios

Bibliografía: Sharma M, Ansari MT, Soares-Weiser K, Abou-setta AM, Ooi TC, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D. Comparative Effectiveness of Lipid-Modifying Agents. Comparative Effectiveness Review No. 16. (Prepared by the University of Ottawa Evidence- based Practice Center under contract No. 290-02-0021.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2009 (2).

Comparación 1: Ezetimiba+estatina vs estatinas en pacientes que requieren tratamiento intensivo

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 (seguimiento (6-24 semanas)												
14[1]	ECAs	serios[1,2]	serios[2]	serios[2]	serios[3]	ninguna	6/3122 (0,2%)	9/3153 (0,3%)	OR 0,61 (0,22-1,71)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 2 más)	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad vascular (media de seguimiento 96 semanas)												
1	ECA	serios[4]	no serios	serios[4]	serios[4]	sesgos[4]	2/357 (0,6%)	1/363 (0,3%)	OR 1,98 (0,21-19,14)	3 más por 1000 (de 2 menos a 51 más)	□□□□ MUY BAJA	CRÍTICA

Comparación 2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo

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 (18 meses de seguimiento)												
1	ECA	muy serios[5]	no seria	no seria	muy seria[5]	sesgos	1/113 (0,9%)	1/53 (1,9%)	OR 0,46 (0,03-7,57)	11 menos por 1000 (de 18 menos a 109 más)	□□□□ MUY BAJA	CRÍTICA

Comparación 3: Niacina+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo

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 (52 semanas de seguimiento)												
1	ECA	muy serios[6]	no serias	serias[6]	muy seria[6]	sesgos[6]	2/78 (2,6%)	1/71 (1,4%)	OR 1,84 (0,16-20,76)	11 más por 1000 (de 12 menos a 215 más)	□□□□ MUY BAJA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad vascular (seguimiento de 12 semanas))												
1	ECA	muy serios[7]	no serias	serias[7]	muy seria[8]	sesgos[7]	0/27 (0%)	0/27 (0%)	-	-	□□□□ MUY BAJA	CRÍTICA

[1]En 7 estudios no se registraron muertes
[2]Un estudio a largo plazo y 13 a corto plazo comparando estatinas y dosis distintas; el funnel plot no muestra asimetría. 6 EC demuestran OSA, 4 apropiado doble ciego y uno análisis por intención de tratar
[3] Intervalos de confianza anchos tanto en los estudios individuales como en la agrupación de datos
[4]Un estudio de 96 semanas de duración que compara la misma dosis de estatinas en ambas ramas. Adecuada OSA y 3 muertes de origen vascular. No refieren doble ciego ni análisis por intención de tratar
[5] Único estudio con poco clara OSA, no referido análisis por intención de tratar, corto y escasos eventos. Todos los pacientes tenían DM.
[6]Único estudio con mezcla de estatinas en ambas ramas, con OSA y doble ciego. No refieren análisis por intención de tratar
[7]Único estudio comparando mezcla de estatinas en ambas ramas OSA y doble ciego no clara. No refiere análisis por intención de tratar, poco tiempo de seguimiento y suceden ninguna muerte
[8] Intervalo de confianza ancho

Resumen de la evidencia.

Los revisores de la guía publicada en el 2007 han planteado un cambio en esta pregunta ya que se pretende resolver la cuestión sobre si las combinaciones de fármacos hipolipemiantes disminuyen los eventos cardiovasculares en pacientes con riesgo cardiovascular alto (pacientes en prevención secundaria o con un riesgo a 10 años >20%). La RS incluida (2) responde exactamente a dicha pregunta. Otra decisión importante que se ha tomado al revisar este aspecto consiste en centrarnos tan solo en los resultados sobre las medidas clínicas que garanticen la utilidad real para los pacientes de los tratamientos considerados.

Los autores de la RS (2) encuentran que la mayoría de los estudios son de baja calidad para los resultados clínicos, comparan dosis similares de estatinas en combinación o en monoterapia y están focalizados en variables subrogadas durante un corto periodo de tiempo. Incluyen también estudios no aleatorizados con seguimiento superior a 24 semanas cuyos resultados incluían variables de resultado orientadas al paciente.

Estos fueron los resultados en cuanto a la RS de ECA:

- **Mortalidad**

  No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni en 3 ECAs (2 con ezetimiba y 1 con fibratos) que comparan el tratamiento combinado frente a altas dosis de estatinas sin encontrar diferencias. En los pacientes de nuestro interés, es decir de alto RCV, la combinación de 14 ECAs de pacientes de alto RCV en los que las dosis de estatinas están mezcladas y que se comparan con tratamiento combinado con ezetimiba no encuentran diferencias estadísticamente significativas con un OR de 0,61 (0,22-1,71) para la mortalidad total y de 1,98 (0,21-19,14) para la mortalidad vascular. Lo mismo sucede con los fibratos en los que único estudio con fenofibrato que no demuestra efecto sobre la mortalidad total con un OR de 0,46 (0,03-7,57). Estudios realizados con secuestradores de los ácidos biliares o ácidos ω3 en población de diferente RCV tampoco encuentran diferencias en mortalidad de la combinación de tratamiento frente a las estatinas en monoterapia.

- **Otros resultados clínicos**

  La RS no presenta los datos completos de otros resultados críticos para permitirnos completar la tabla de GRADE pero sí los suficientes para poder presentar sus datos, lo que hacemos a continuación.

  No encuentran estudios que comparen dosis altas de estatinas frente a tratamiento combinado con resultados como IAM, ACVA, ICT o revascularización. En estudios con combinaciones de dosis estándar de estatinas con ezetimiba , fibratos, niacina o secuestradores de los ácidos biliares de duración entre 12 y 52 semanas se producen pocos eventos y no aparecen diferencias estadísticamente significativas. Así, los datos son:

o IAM fatal

- 3 estudios con niacina (1.460 pacientes, 4 eventos): OR 2,71 (0,38-19,30)
- 2 estudios con fibratos (194 pacientes, 1 evento): OR 0,31(0,01-7,77)
- 2 estudios con niacina (229 pacientes, 2 eventos): OR 4,64 (0,08-283,78)
- 3 estudios con secuestradores de los ácidos biliares (1 estudio, 150 pacientes): OR 0,35 (0,01-8,91)
- 2 estudios con ácidos ω3 (18.700 pacientes, 26 eventos): OR 0,73 (0,34-1,58)

o IAM no fatal

- 1 estudio con ácidos ω3 (18.645 pacientes, 145 eventos): 0,75 (0,54-1,03)

o Síndrome coronario

- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 4 eventos): OR 0,91 (0,12-6,62)

o Angioplastia

- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 5 eventos): OR 3,78 (0,41-34,68)

o ACVA total

- 1 estudio con ezetimiba (200 pacientes, 1 evento): OR 7,70 (0,15-388,20)
- 1 estudio con niacina (149 pacientes, 1 evento): OR 0,12 (0,00-6,21)
- 1 estudio con ácidos ω3 (18645 pacientes, 328 eventos): OR 0,42 (0,10-1,87)

o ACVA hemorrágico

- 1 estudio con ácidos ω3 (18645 pacientes, 88 eventos): OR 1,26 (0,83-1,91)

o ACVA isquémico

- 1 estudio con ácidos ω3 (18645 pacientes, 238 eventos): OR 0,93 (0,72-1,21)

o Efectos adversos

No todos los estudios los recogen y en ocasiones existe heterogeneidad que impide combinar los resultados.

- Estatina+ezetimiba vs estatina: no se detectan diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos serios (potencialmente mortales, que requieren hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, persistente o significativa discapacidad / incapacidad o una anomalía congénita o defecto de nacimiento), efectos que obligan a la suspensión del tratamiento, rabdomiolisis, elevación de AST o ALT >3 veces y/o hepatitis, mialgia, CPK>10 veces, tanto en

estudios de duración superior o inferior a 24 semanas.

- Estatina+fibratos vs estatina: no se detectan diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos serios (potencialmente mortal, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, persistente o significativa discapacidad / incapacidad o una anomalía congénita o defecto de nacimiento), efectos que obligan a la suspensión del tratamiento, rabdomiolisis, elevación de AST o ALT >3 veces y/o hepatitis, mialgia, CPK>10 veces, tanto en estudios de duración superior o inferior a 24 semanas.

o Cáncer

- Estatina+ezetimiba vs estatina: no se detectan diferencias estadísticamente significativas en estudios de duración superior a 24 semanas con un OR 3.99 (0.71-22.28).

- Estatina+fibratos vs estatina: no hay datos.

Los resultados de medidas subrogadas como alcanzar el objetivo propuesto por el ATPIII, los niveles de LDL y HDL resultaron favorables al tratamiento combinado. Sin embargo, la medición de la ateroesclerosis no encontró diferencias entre ambos grupos.

Los abandonos tempranos del tratamiento fueron más frecuentes al asociar la niacina y más pacientes desarrollaron al menos un evento adverso con la utilización de secuestradores de los ácidos biliares. No hubo diferencias en el número de rabdomiolisis ni en la adherencia al tratamiento.

Posterior a la publicación de este metanálisis se han publicado 2 ECAs uno de ellos con fibrato en pacientes con DM tipo 2 (3) y otro con niacina en pacientes con HDL bajo (4) que al no encontrar efectos estadísticamente significativos en ninguna de las variables clínicas refuerzan de manera importante las conclusiones de la RS (2).
También se ha publicado el estudio IMPROVE-IT (5), que incluyó 18.144 pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo en los 10 días previos. Este estudió valoró si la adicion de ezetimiba a simvastatina reducía eventos cardiovasculares. El 70% de los pacientes habían sido sometidos a una angioplastia percutánea y la duración del estudio fue de 7 años. Los pacientes fueron asignados a simvastatina 40 mg/ ezetimiba 10 mg frente a simvastatina 40 mg. Se obtuvo una reducción de la variable principal combinada (mortalidad cardiovascular, eventos coronarios mayores o ictus no fatal) en el grupo simvastatina/ezetimiba en comparacion a simvastatina sola (HR 0,936; IC95% 0,89-0,99), aunque rozando la significación estadística. Esta reducción se obtuvo principalmente por la reducción de infarto no fatal e ictus no fatal.

No se obtuvieron diferencias ni en mortalidad total ni en mortalidad cardiovascular entre los dos grupos (ezetimiba vs placebo). Además los cambios en el protocolo, las deficiencias en el análisis estadístico, el significado clínico cuestionable de las diferencias observadas entre los dos tratamientos, ponen en entredicho los resultados de este ensayo clínico.

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

Pregunta Nº 32: ¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?

C1: Ezetimiba+estatina vs estatinas en pacientes que requieren tratamiento intensivo
C2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo
C3: Niacina+rosuvastatina vs estatina en pacientes que requieren tratamiento intensivo

Población: *Pacientes con alto riesgo cardiovascular*
Intervención*: Estatina + otro fármaco hipolipemiante*
Comparación*: Estatina*
Perspectiva: *Clínica*

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr><td>CALIDAD</td><td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td><td>C1 Muy baja
C2 Muy baja
C3 Muy baja

A: Alta,
Mo: Moderada,
B: Baja,
MB: Muy Baja</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th><th>C3</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>MB</td><td>MB</td><td>MB</td></tr><tr><td>2. Mortalidad vascular</td><td>MB</td><td>-</td><td>MB</td></tr></table></td><td>C1: No existen diferencias entre el tratamiento combinado o la estatina sola
C2: No existen diferencias entre el tratamiento combinado o la estatina sola.
C3: No existen diferencias entre el tratamiento combinado o la estatina sola.</td><td></td></tr>
<tr><td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td><td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td><td>C1 B<<R
C2 B<<R
C3 B<<R

Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios</td><td><table><tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th><th>C3</th></tr><tr><td>1. Mortalidad total</td><td>P-R</td><td>P-R</td><td>P-R</td></tr><tr><td>2. Mortalidad vascular</td><td>P-R</td><td>-</td><td>P-R</td></tr></table>
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</td><td>C1: Dada la ausencia de beneficio la molestia de tomarla, los costes asociados y la falta de información sobre los efectos secundarios a largo plazo son importantes para tomar la decisión
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</td><td></td></tr>
</table>

VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces.	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		Por la ausencia de beneficio demostrado pensamos que los pacientes desestimaran la utilización de tratamiento combinado.
RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo En desacuerdo	Dada la ausencia de beneficio, cualquier gasto es alto.	

Balance de las consecuencias:	
C-1: Ezetimiba+estatina vs estatinas	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
C-2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas.
C-3: Niacina+rosuvastatina vs estatina	Las consecuencias no deseadas probablemente superan las consecuencias deseadas
Recomendación:	
C-1: Ezetimiba+estatina vs estatinas	**No se recomienda la opción**
C-2: Fenofibrato+rosuvastatina vs estatina	**No se recomienda la opción**
C-3: Niacina+rosuvastatina vs estatina	**No se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

No se recomienda la utilización de tratamiento combinado de estatinas con otros hipolipemiantes para disminuir el número de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular o en prevención secundaria.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

No existen pruebas de su beneficio.

Factibilidad:

Totalmente factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios dirigidos a la población de nuestro interés con un número adecuado de pacientes y seguimiento suficientemente largo.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	**Búsqueda ECA:** Therapy/Broad[filter] AND ((("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] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND ("combined modality therapy"[MeSH Terms] OR ("combined"[All Fields] AND "modality"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combined modality therapy"[All Fields] OR ("combination"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "combination therapy"[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 ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields])))) AND (Clinical Trial[ptyp] AND "2008/04/01"[PDat] : "2013/03/30"[PDat]) **Búsqueda RS:** systematic[sb] AND (statin therapy AND combination therapy AND cardiovascular risk)	2008-2013
Embase (Ovid)	“statins” “hmg coa reductase inhibitor” “cardiovascular” “vascular heart” “systems cardiovascular” “system cardiovascular” “organ system cardiovascular” “circulatory system” “cardiovascular systems” “cardiovascular system” “cardiovascular organ system” “cardiovascular body system” “cardiovascular structure” “combination therapy” ”treatments multimodal” “treatment multimodal” “therapy combined modality” “therapies combined modality” “multimodality treatment” “multimodality therapy” “multimodal treatments” “multimodal treatment” “multimodal therapy” “modality therapy combined” “combined treatment modalities” “combined treatment” “combined modality treatment” “combined modality therapy” “combined modality therapies” “cotreatment” (human and (meta analysis or "systematic review") and randomized controlled trial and exclude medline journals and yr="2008 - 2013")	2008-2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Sharma M 2009	**Sí**
Ginsberg HN 2010	**Sí**
Boden WE 2011	**Sí**

Anexo III. Bibliografía.

(1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia 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) 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.

(3) 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.

(4) Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011;365:2255-67.

(5) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2015 Jun 18;372(25):2387-97.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 33
¿CUÁNDO HAY QUE INICIAR EL TRATAMIENTO CON HIPOLIPEMIANTES EN PACIENTES CON DIABETES EN PREVENCIÓN PRIMARIA?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Paciente con diabetes
Intervención	Diferentes niveles de riesgo
Comparación	
Resultados	Morbimortalidad cardiovascular
Tipo de estudio	Ensayos clínicos, estudios de cohortes prospectivos

2. Introducción.

En el caso de los pacientes diabéticos continúa el debate sobre si los pacientes con diabetes mellitus tienen el mismo riesgo que los pacientes con enfermedad coronaria y si se debe abordar el tratamiento considerando la diabetes como un equivalente de la enfermedad coronaria en cuanto al riesgo cardiovascular, o por el contrario, se debe utilizar una función de riesgo para estimar el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos.

En la versión anterior de la guía (1) se hacían las siguientes recomendaciones:

En pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular debe de estimarse el riesgo coronario para tomar decisiones de intervención hipolipemiante.

En la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria, se recomienda la utilización de las tablas del proyecto REGICOR de riesgo coronario.

En pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% en las tablas del proyecto REGICOR, se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas.

En los diabéticos mayores de 75 años es necesario individualizar la recomendación en función de los factores de riesgo cardiovascular del paciente.

En pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular >10% en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas, se puede considerar la administración de fibratos.

En diabéticos de larga evolución >15 años valorar el tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas, con independencia del riesgo coronario.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE Guía de Diabetes	Casi todas las personas con diabetes tipo 2 tienen un alto riesgo cardiovascular, por lo que recomiendan estatinas a todos los pacientes con DM tipo 2 salvo a los de bajo riesgo CV. Desarrollan un modelo económico, que sugiere que en su medio el uso de simvastatina 40-80 mg / día puede ser coste-efectiva en pacientes sin evento cardiovascular previo. La ecuación de Framingham subestima el riesgo en pacientes con diabetes. Cuando las ecuaciones de riesgo no son adecuadas propone la evaluación clínica. Tienen una tabla de riesgo realizada únicamente en población diabética (UKPDS) en la que valoran además de los FR mayores los años de DM y el valor de HbA1c, Está validada en su medio. Revisan RCV anualmente valorando los factores de riesgo (FR) cardiovascular, (incluyendo el síndrome metabólico, la circunferencia de la cintura, historia cardiovascular personal o familiar) • Para >40 años: inician directamente tto con estatina a menos que no haya presente factores de riesgo (FR) cardiovasculares (esto es, no tenga sobrepeso, sea normotenso (<140/80 mmHg en la ausencia de la terapia antihipertensiva), no tenga microalbuminuria, no fume, no tenga un perfil de lípidos de alto riesgo, no tenga antecedentes de enfermedad cardiovascular, y no tenga antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular) • Si el riesgo cardiovascular por FR es bajo, evalúan anualmente el riesgo cardiovascular utilizando la herramienta de riesgo UKPDS y tratan con estatina si el RCV> 20% en 10 años. • Para <40 años valoran posibilidad de estatina si tiene FR cardiovascular (múltiples características del síndrome metabólico, presencia de factores de riesgo convencionales, microalbuminuria, en situación de riesgo del grupo étnico, o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura). Proponen aumentar dosis de estatina a 80 mg de simvastatina si no se llega a objetivos lipidicos, (colesterol total > 154.7 mg/dl o LDL-colesterol > 77.3 mg/dl con tratamiento) nuevo evento CV o aumento en la tasa de excreción de albúmina.De acuerdo con la buena práctica médica, dicha decisión deberá tener en cuenta la preferencia del paciente informado, incluyendo los beneficios y riesgos del tratamiento.	Haffner (1998), Stevens (2001)	Ninguna herramienta de cálculo de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos ha incluido todas las variables deseables.

Resumen GPC Base:

La guía NICE (2), a pesar de tener herramienta validada en población diabética y en su medio, reconoce que tiene limitaciones y finalmente realizan la recomendación teniendo en cuenta criterios económicos. Dan más importancia a la valoración de FR cardiovascular y ponen como punto de corte la edad de 40

años para iniciar tratamiento con estatinas.

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 porque el acuerdo entra las GPC base es parcial y no es congruente con lo recomendado en la GPC a actualizar.

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

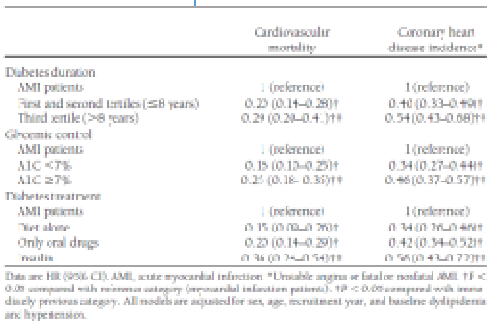
3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. *(solo si es necesario)*

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**

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

Tabla de estudios

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
Bulugahapitiya U, 2009	Metanalisis de 13 estudios observacionales y de cohortes con variables de resultado duras **Objetivo**: comprobar si los pacientes con diabetes sin IM previo tienen el mismo riesgo de eventos coronarios como los pacientes no diabéticos con IM previo.	13 estudios, 45 108 pacientes Seguimiento medio 13,4 años Edad: 25–84	Pacientes con diabetes sin infarto de miocardio previo vs. pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo.	Los pacientes con diabetes sin infarto de miocardio previo tienen un 43% menor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares totales en comparación con los pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo (odds ratio 0,56, IC95%: 0.53-0.60	Este meta-análisis no apoya la hipótesis de que la diabetes es un "equivalente de enfermedad coronaria". Las decisiones para iniciar el tratamiento con fármacos en pacientes con diabetes para la prevención primaria de enfermedad coronaria deberían, basarse en las estimaciones de RCV adecuados en lugar generalizar los ttos	Buena calidad
Cano JF, 2010	Estudio poblacional de cohortes prospectivo. Basado en la población REGICOR. Objetivo: comparar incidencia de enfermedad	N= 4410 Edad: 30-74 N= 2260 con DM2 y sin Enf coronaria N= 2150 con IAM previo y sin DM”	Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin antecedente de enfermedad coronaria vs pacientes con infarto de miocardio previo sin antecedentes de diabetes	HR a 10 años de incidencia de enfermedad coronaria: 0.54 (IC95%: 0.45–0.66) en hombres y 0.28 (0.21–0.37) en mujeres HR a 10 años de incidencia de mortalidad CV:	Los pacientes con DM sin enfermedad coronaria tienen menos riesgo de de enfermedad coronaria y mortalidad cardiovascular que los pacientes con IAM. No hay equivalencia en RCV entre DM y pacientes con IAM en la región mediterránea.	Buena calidad. Las diferencias se mantienen ajustando por factores de confusión. Y en los subgrupos preestablecidos Coincide con estudio UKPDS

Referencia	Estudio	Población	Descripción de las intervenciones comparaciones, exposiciones o pruebas a estudio*	Resultados	Conclusiones	Calidad Comentarios
	coronaria y mortalidad CV en pacientes con DM2 y ECV, incluyendo subgrupos de tto DM, duración y HbA1C			0,26 (0.19–0.36) en hombres y 0.16 (0.10–0.26) en mujeres. En los 3 subgrupos, los diabéticos tuvieron menor mortalidad CV y enf cardiaca que los pacientes con IAM No hubo diferencias significativas en muerte por ictus tanto en hombres como entre mujeres entre los dos grupos. Tampoco en angina inestable en el caso de las mujeres.	Los pacientes con DM2 en tto con insulina, con una duración de la enfermedad de >8 años y HbA1c>7% tienen mayor riesgo de enf coronaria y mortalidad CV que los que reciben solo dieta o antidiabeticos orales, < 8 años evolución o HbA1c<7%, pero sigue siendo menor que el riesgo de los pacientes con IAM.	en que a mayor HbA1c , peor pronóstico CV. El estudio sugiere que las variaciones geográficas existen: Riesgo de IAM fatal o no fatal en población diabetica de: ▪ REGICOR: 0,33 (IC95%.: 0,27-0,41) ▪ UK: 0,42 (IC95%.: 0,33-0,54) ▪ Finlandia: 0,69 (IC95%.: 0,54-0,88) Las medidas de prevencion primaria deben adaptarse a las particularidades de enfermedad CV y DM de cada región.

Resumen de la evidencia.

La población con DM tipo 2 tiene un riesgo cardiovascular incrementado con respecto a la población sin diabetes (3). Sin embargo, los pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad coronaria no pueden considerarse pacientes de prevención secundaria, ya que su riesgo no es equivalente a estos pacientes.

Esto se pudo observar en un metaanálisis (4) que incluyó 13 estudios de cohortes con más de 45.000 pacientes con un seguimiento medio de 13,4 años. Los pacientes con diabetes y sin infarto de miocardio previo tuvieron menor riesgo (43% menos) de desarrollar eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes sin diabetes y con antecedentes de infarto de miocardio (OR: 0,56; 0,53 a 0,60). Este meta-análisis no apoya la hipótesis de que la diabetes es un "equivalente de enfermedad coronaria". Loa autores consideran que las decisiones para iniciar el tratamiento con fármacos en pacientes con diabetes para la prevención primaria de enfermedad coronaria deberían basarse en las estimaciones del riesgo cardiovascular, en lugar de generalizar los tratamientos a todos los pacientes con diabetes.

Resultados en el mismo sentido se obtuvieron del estudio de cohortes prospectivo de Cano y col (5) con 10 años de seguimiento llevado a cabo en población mediterránea (4.410 pacientes, entre 30 a 74 años). Los resultados de este estudio tampoco apoyan la equivalencia de riesgo de enfermedad coronaria entre los pacientes con infarto de miocardio y los pacientes diabéticos. Las razones de riesgo ajustadas (HR) de incidencia de enfermedad coronaria a los 10 años y de mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres con diabetes fueron significativamente menores que en los pacientes con infarto de miocardio: HR 0,54 (IC 95%: 0,45 a 0,66) y 0,28 (0,21-0,37) y 0,26(0,19- 0,36) y 0,16 (0,10-0,26), respectivamente. La duración de la diabetes (>8 años) el tipo de tratamiento (insulina frente a dieta o antidiabético oral) o el mal control glucémico (HbA1c>7%) son indicadores de mayor RCV en pacientes diabéticos, siendo este riesgo menor que el de los pacientes con IM previo.

El riesgo cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus es menor que el de los pacientes con infarto de miocardio previo incluso en pacientes con diabetes evolucionada, según una estimación a 15 años realizada ad hoc por los autores del estudio en esta cohorte de pacientes diabéticos, realizada para responder a la solicitud del grupo elaborador de esta actualización que quería conocer en qué periodo evolutivo la diabetes podría igualarse en términos de riesgo de eventos cardiovasculares a los pacientes con infarto previo.

Por tanto, seguimos considerando que la utilización de una función del cálculo de riesgo sigue siendo la estrategia más recomendada en la estimación del riesgo cardiovascular de estos pacientes y nos ayuda a seleccionar a aquellos en los que el balance riesgo/beneficio del tratamiento farmacológico va a ser más favorable.

La anterior edición de esta guía recomendaba la utilización de la función de riesgo de REGICOR para el cálculo del riesgo coronario en diabéticos, basándonos en los resultados obtenidos en la cohorte de diabéticos del estudio VERIFICA (6), donde la predicción de eventos de la función de REGICOR en esta cohorte no difirió de lo observado a los 5 años.

Hay otras ecuaciones de riesgo que se han venido utilizando en pacientes con diabetes y que incluyen,

además de los factores clásicos de riesgo cardiovascular otros más específicos de la diabetes como su duración y la hemoglobina glicada. La más conocida es *UKPDS risk engine*. Sin embargo, esta ecuación de riesgo no está validada en nuestro medio y su utilización podría sobreestimar el verdadero riesgo cardiovascular de nuestra población diabética, como ya ocurrió en un estudio de validación realizado con cohortes de Holanda y Alemania, donde esta ecuación mostró una capacidad discriminativa en cuanto a eventos cardiovasculares moderada y una calibración de la ecuación pobre (7).

En cuanto al nivel de riesgo a partir del cual iniciar el tratamiento hipolipemiante, en la anterior guía fueron los estudios en diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (8-11) los que se tuvieron en cuenta para establecer de forma arbitraria un punto de corte a partir del cual el tratamiento con estatinas produciría una mejor relación beneficio-riesgo, teniendo en cuenta que en aquellos diabéticos con un riesgo cardiovascular menor y una evolución menor en el tiempo el tratamiento con estatinas no produjo reducción de la mortalidad total ni de eventos cardiovasculares. Este punto de corte se estableció en el 10% a diez años según la función de REGICOR. No han aparecido nuevos estudios o ecuaciones de riesgo validadas en nuestro medio que hayan hecho cambiar la recomendación de la edición anterior de la guía.

Se ha puesto el punto de corte en el 10% a los 10 años basándonos en los resultados obtenidos de los ensayos clínicos en pacientes diabéticos. En estudio CARDS, atorvastatina 10 mg redujo la variable principal pero los sujetos tenían un RCV alto. El grupo placebo presentaba una incidencia de eventos coronaros agudos de 1,47 /100 personas año. Es decir, el riesgo a 10 años de esta población estaría alrededor del 15%, que se repite en la misma dirección en el subgrupo de diabéticos del estudio HPS. Sin embargo, en los pacientes del estudio ASPEN (que tenían un riesgo más bajo pues tuvieron una baja tasa de eventos cardiovasculares (del 2 % a los 4 años)) no hubo diferencias en la variable principal entre el grupo placebo vs atorvastatina 10 mg. Tampoco se observó ningún beneficio en el subgrupo de pacientes diabéticos sin antecedente de enfermedad cardiovascular del estudio ASCOT-LLA (tasa de eventos coronarios 7,2% a los 3 años).

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

Pregunta Nº 33: ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes en prevención primaria?

Población: *pacientes con diabetes*
Intervención*: Diferentes niveles de riesgos*
Comparación*:*
Perspectiva: *clínica*

Criterios		Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Moderada	Estudios de cohortes		Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. Estudio de cohortes de buena calidad.	Los estudios en los que se basa la recomendación se recogieron en la versión anterior de la guía.
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?	Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes	No es conocido el beneficio de aplicar una ecuación de riesgo para la estratificación del riesgo en pacientescon diabetes sin enfermedad cardiovascular en la reducción de eventos cardiovasculares, aunque evidencia indirecta apunta en el sentido de que la actuación sobre múltiples factores de riesgo disminuye la morbimortalidad cardiovascular.			Efectos secundarios tratados en otra pregunta.
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Parcialmente de acuerdo Parcialmente de acuerdo		

RECURSOS	¿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 Parcialmente de acuerdo		

Balance de las consecuencias:	
Aplicar ecuación de riesgo VS. no estimar el riesgo mediante ecuación de riesgo	Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas.
Recomendación:	
Aplicar ecuación de riesgo VS. no estimar el riesgo mediante ecuación de riesgo	**Se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

Se sugiere estimar el riesgo coronario en pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular para tomar decisiones de intervención hipolipemiante.

Se sugiere la utilización de las tablas del proyecto REGICOR en la estimación del riesgo coronario en pacientes con diabetes susceptibles de prevención primaria.

Se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas, junto con cambios en el estilo de vida, en pacientes diabéticos tipo 2 en prevención primaria, entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% en las tablas del proyecto REGICOR.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

La utilización de las tablas del cálculo del riesgo cardiovascular/coronario han demostrado estimar de forma más precisa el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general y diabéticos en particular que la utilización de los factores de riesgo cardiovascular por separado.

No se ha podido demostrar que en los pacientes diabéticos con un riesgo <10%, la intervención con estatinas se traduzca en beneficio alguno.

Consideraciones para la implementación:

Valorar individualmente y consensuar con el paciente la necesidad de tratamiento en función del riesgo cardiovascular de la población a la que pertenece.

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios de validación de las tablas de RCV en población diabética con cohortes más numerosas y tiempo adecuado de seguimiento.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed o Ovid) y Embase (Ovid)	diabetes mellitus coronary risk systematic review limit to (yr="2007 -Current" and five stars) …… cholesterol diabetes meta-analysis {Incluyendo términos relacionados} limit to ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" and yr="2007 -Current" and five stars) …… primary prevention cardiovascular risk diabetes lipid {Incluyendo términos relacionados}limit to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" limit to yr="2007 -Current" limit to five stars	2007-2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Marrugat J, 2007	No
Knopp RH, 2006	Sí
Colhoun HM, 2004	Sí
Collins R, 2003	Sí
Sever PS, 2003	Sí

Anexo III. Bibliografía.

(1) San Vicente Blanco R, Pérez Irazusta I, Ibarra Amarica J, Berraondo Zabalegui I, Uribe Oyarbide F, Urraca Garcia 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) Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. Bmj 2006 Jan 14;332(7533):73-8.

(4) Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine 2009;26:142-8.

(5) Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. Diabetes Care 2010;33:2004-9.

(6) Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health 2007;61(1):40-7.

(7) van DS, Peelen LM, Nothlings U, van der Schouw YT, Rutten GE, Spijkerman AM, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2011 Feb;54(2):264-70.

(8) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006;29(7):1478-85.

(9) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9435):685-96.

(10) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2005-16.

(11) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.

PREGUNTA CLÍNICA Nº 34
¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE DE ELECCIÓN EN PACIENTES CON DIABETES?

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes con diabetes en prevención primaria
Intervención	Estatinas, fibratos, asociación estatinas-fibratos
Comparación	Estatinas, fibratos, asociación estatinas-fibratos
Resultados	Eventos cardiovasculares y mortalidad
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA

2. Introducción.

En pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% en las tablas del proyecto REGICOR se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas. (Recomendación B)

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE **Guía de Diabetes**	Revisan el RCV anualmente, valorando los factores de riesgo (FR) cardiovascular, (incluyendo el sd metabólico, la circunferencia de la cintura, historia cardiovascular personal o familiar) ▪ Para >40 años: recomiendan iniciar directamente el tratamiento con una estatina a menos que no haya presente factores de riesgo (FR) cardiovasculares (esto es, no tenga sobrepeso, sea normotenso (<140/80 mmHg en la ausencia de la terapia antihipertensiva), no tenga microalbuminuria, no fume, no tenga un perfil de lípidos de alto riesgo, no tenga antecedentes de enfermedad cardiovascular, y no tenga antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular) ▪ Si el riesgo cardiovascular por FR es bajo, evalúan anualmente el riesgo cardiovascular utilizando la herramienta de riesgo UKPDS y tratan con una estatina si el RCV> 20% en 10 años. ▪ Para <40 años valoran posibilidad de pautar una		

	estatina si tiene FR cardiovasculares (múltiples características del síndrome metabólico, presencia de factores de riesgo convencionales, microalbuminuria, en situación de riesgo del grupo étnico, o antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura). Proponen aumentar dosis de estatina si no se llega a objetivos lipídicos, nuevo evento CV o aumento en la tasa de excreción de albúmina.		

Resumen GPC Base:

La guía NICE recomienda el tratamiento con estatinas.

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 porque el acuerdo entra las GPC base es parcial y no es congruente con lo recomendado en la GPC a actualizar.

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, Rotaeche 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).

GRADE Evidence Profile

Bibliografía: De Vries F.M., Denig P., Pouwels K.B., Postma M.J., Hak E.. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: A meta-analysis. Drugs 2012; 72(18):2365-73.

Comparación 1: Estatinas vs. Placebo en pacientes con diabetes (prevención primaria)

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 estatinas (sinvas 40 y atorvas. 10 mg)	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Evento cardiovascular o cerebrovascular mayor (tiempo medio de seguimiento: 3,8 años; evaluada con RR[2])												
4	ECA	no serio[3]	no seria[4]	no seria	no seria	Poco probable	434/5100 (8,5%)	576/5087 (11,3%)	RR 0,75 (de 0,67a 0,85)	35 menos por 1000 (de 58 menos a 28 menos)	□□□□ ALTA	CRITICA
Desenlace2: Ictus fatal y no fatal (tiempo medio de seguimiento: 3.8 años; evaluada con RR)												
4	ECA	no serio	no seria[6]	no seria	no seria	Poco probable	75/3645 (2,1%)	109/3630 (3%)	RR 0,69 (de 0,51 a 0,92)	101 menos por 1000 (de 362 a 59 menos)	□□□□ ALTA	CRITICA
Desenlace3: IM fatal o no fatal (tiempo medio de seguimiento: 3.8 años; evaluada con RR)												
4	ECA	no serio	no seria[8]	no seria	no seria	Poco probable	99/3645 (2,7%)	141/3630 (3,9%)	RR 0,70 (de 0,54 a 0,90)	86 menos por 1000 (de 290 a 50 menos)	□□□□ ALTA	CRITICA
Desenlace4: Mortalidad por todas las causas (tiempo medio de seguimiento: 3.8 años; evaluada con RR)												
4	ECA	no serio	no seria[10]	no seria	Seria[11]	Poco probable	105/2387 (4,4%)	123/2356 (5,2%)	RR 0,84 (de 0,65 a 1,09)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA

[1] rango 2,4 a 4,8 años
[2] primer caso de muerte CV, IM no fatal, ictus no fatal, angina inestable o revascularización
[3] Limitaciones metaanalisis: Distintos criterios de diagnostico de diabetes, el riesgo basal de los pacientes de cada estudio puede variar, los eventos incluidos en la variable principal pueden ser distintos. Sin embargo no se cree que tengan influencia porque se han empleado técnicas para balancear los grupos por factores pronósticos
[4] Q: 5,59; I2: 46%; Tau: 0,01(p=0.13)
[6] Q: 2,14; I2: 7%; Tau: 0
[8] Q: 2,65; I2: 25%; Tau: 0,02
[10] Q: 1,85; I2: 46%, Tau: 0,03
[11] Imprecisión en la estimación

Bibliografía: Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. International Journal of Cardiology. 2010;141(2):157-66.

Comparación 2: Fibratos vs. Placebo en pacientes con diabetes de tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular

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 por todas las causas (rango de seguimiento de 3 a 6,2 años)												
4	ECA	no serio	seriaº	seria[1]	seria	Poco probable	459 eventos)	450 eventos)	RR 0,97 (de 0,74 a 1,26)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace2: Mortalidad cardíaca												
5	ECA	no serio	seria[2]	seria[1]	seria	Poco probable	162 eventos	174 eventos	RR 0,86 (de 0,56 a 1,32)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace3: IM fatal												
3	ECA	no serio	seria[3]	seria[1]	seria	Poco probable	13 eventos	12 eventos	RR 1,11 (de 0,51a 2,42)	-	□□□□ MUY BAJA	CRITICA
Desenlace4: IM no fatal												
4	ECA	no serio	no serio	seria[1]	seria	Poco probable	234 eventos	298 eventos	RR 0,79 (de 0,67a 0,93)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace5: Ictus												
4	ECA	no serio	no serio	seria[1]	seria	Poco probable	234 eventos	298 eventos	RR 0,79 (de 0,67a 0,93)	-	□□□□ BAJA	CRITICA
Desenlace6: cáncer												
4	ECA	no serio	no serio	seria[1]	seria	Poco probable	442 eventos	435 eventos	RR 1 02 (de 0,9 a 1,16)	-	□□□□ BAJA	IMPORTANTE

[0] I^2= 55.9% p<0.08
[1] serio: mezcla prev 1º y 2º. RCV muy variado
[2] I^2=:57.7% p<0.05
[3] I^2= 45.3% p=0.16
[4] I^2=82.6% p=0.06

Bibliography: ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med [Internet]. 2010 [cited 2010 Apr 29];362(17):1563-74.

Comparación 3: Simvastatina +Fenofibrato vs. Simvastatina+placebo

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: Evento cardiovascular mayor (IM no fatal, ictus no fatal o mortalidad cardiovascular) (tiempo medio de seguimiento: 4,7 años)												
1	ECA	no serio	no seria	seria[1]	no seria	Poco probable	291/2765 (10,5%) (2,2 x año)	310/2735 (12%) (2,4 por año)	HR 0,92 (de 0,79 a 1,08)	-	□□□□ MODERADA	CRITICA

[1]36% pacientes con ECV previa. En pacientes en prevención primaria los valores son: fenofibrato 7,29% de eventos (n= 1757) y placebo 7,34% (n= 1745)

Resumen de la evidencia.

En cuanto al tratamiento hipolipemiante en DM2, se elige el metanálisis de De Vries (1) para valorar la calidad de la evidencia, porque es el más reciente, además es de buena calidad y está específicamente diseñado para valorar la eficacia de las estatinas en disminución de ECV en personas con DM2 sin ECV previo. Incluye 4 ECA (ASCOT_LLA, ASPEN, CARDS, HPS) (2-5); la calidad global de la evidencia es alta y sus resultados dicen que las estatinas reducen los eventos CV y cerebrovasculares mayores (RR:0,75; IC95%: 0,67-0,95), los ictus fatales y no fatales (RR:0,69; IC95%: 0,51-0,92), el infarto de miocardio fatal y no fatal (RR: 0,70; IC95%: 0,54-0,90) sin que haya sido significativa la reducción de mortalidad por todas las causas (RR: 0,84; IC95%: 0,65-1,09)(calidad moderada). Tres de los cuatro ECA utilizan atorvasvatina 10 mg y el otro simvastatina 40 mg. Se ha creído necesario hacer un apunte sobre el RC, estimado según ecuación de REGICOR, de los pacientes diabéticos de los 4 ECA incluidos en este metanálisis, con los datos de las características basales de los mismos. De esta manera se ha comprobado que el RC basal estimado de los pacientes de los tres ECA que obtiene diferencias significativas es mayor del 10% y en algún supuesto incluso del 19% (varones fumadores) y sin embargo, en el estudio ASPEN, que es el único que incluye población mediterránea y en el que las estatinas no han resultado eficaces, el RC es entre 5-10% (3).

El metanálisis no hace referencia a los efectos adversos. Tomando cada ECA individualmente no han detectado diferencias significativas en efectos adversos de ningún tipo, incluidos los graves. Apenas tuvieron casos de rabdomiolisis. Hay muchas publicaciones sobre los posibles efectos adversos de las estatinas. De forma paradójica se ha comprobado que entre los efectos secundarios del tratamiento con estatinas es la probabilidad de generar Diabetes incluso a dosis bajas pero con mayor riesgo a dosis altas (sugerimos consultar la respuesta elaborada sobre este tema enlace a respuesta del grupo de lípidos).

Los resultados de eficacia del estudio de De Vries, son concordantes con los del subgrupo de pacientes diabéticos mayoritariamente de tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular previa, del metanálisis de CCT 2008 (6) (RR de eventos vasculares mayores de 0,73 (0,66 a 0,82). Este metanálisis de datos individuales incluye personas diabéticas de 13 ECA (no incluye el estudio ASPEN) y su enfoque es distinto al de Vries ya que su objetivo es estimar el efecto clínico derivado de la reducción de cada mMol/L de LDL. El beneficio absoluto es proporcional al riesgo basal y a la reducción absoluta de LDL por lo que los autores recomiendan considerar tratar con estatinas a todas las personas con diabetes que tengan un riesgo suficientemente alto de eventos vasculares pero no determinan dicho riesgo. No hace mención a los efectos adversos.

Respecto a los fibratos, el metanálisis de Saha 2010 (7) ha analizado su eficacia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, independientemente de si han tenido evento previo o no, mostrándose que los fibratos reducen el riesgo de infarto de miocardio no fatal, sin mostrar beneficios en la mortalidad ni efectos significativos en otros resultados cardiovasculares (IM fatal, angina inestable, revascularización coronaria, mortalidad por todas las causas, riesgo de cáncer o mortalidad por cáncer en pacientes con

diabetes tipo 2. La calidad global de la evidencia es baja, sobre todo porque los datos provienen de personas diabéticas en su mayoría con ECV previa constituyendo así, evidencia indirecta. En realidad, el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) es el único ECA realizado con fenofibrato en población diabética tipo 2 con valores de c-HDL bajos (38,5 mg/dl) y TG ligeramente elevados (170 mg/dl) e incluye un 22% de pacientes con ECV previa. En este estudio, fenofibrato consigue una disminución de eventos cardiovasculares globales (mortalidad coronaria, IAM, ACVA, revascularización) e IAM no mortales en diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, sin diferencias en mortalidad coronaria y cardiovascular. Hay que reseñar, no obstante, que el 19,2% de los que toman fenofibrato y el 36% del grupo control comenzaron a tomar estatinas (8)

La ezetimiba no tiene estudios de morbimortalidad en población diabética por lo que no recomendamos su uso.

Otro estudio (ACCORD) (9) ha mostrado que el tratamiento intensivo **combinando distintos hipolipemiantes** (fenofibrato+simvastatina vs simvastatina+placebo) no se disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en su conjunto ni en cada componente por separado. Tampoco se detectaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la evolución hacia enfermedad renal terminal.

También se ha publicado un estudio de modelos matemáticos (8) que analiza la **intensificación escalonada en la dosis de estatinas** y antihipertensivos con el objetivo de obtener LDL <100 mg/dl junto con cifras PA<130/80 mm Hg en pacientes con diabetes; por un lado obtuvo un beneficio de 1.5 años de vida ajustados a calidad pero sólo en un grupo limitado de alto riesgo y por otro, puede producir daño debido a los efectos adversos de los fármacos o los riesgos derivados de la polifarmacia.

Por todo lo expuesto, se ha considerado que se podría recomendar tratamiento con estatinas en las personas diabéticas cuyo RC sea >10% según ecuación REGICOR. Los principios activos de elección son simvastatina 20-40 mg/día o atorvastina 10-20 mg/día salvo si están contraindicadas o no se toleran.

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

Pregunta Nº 34: ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en pacientes con diabetes?

Población: *pacientes con diabetes*
Intervención*: tratamiento hipolipemiante*
Comparación*: no tratamiento hipolipemiante*
Perspectiva: *clínica*

C1: Estatinas vs. placebo
C2: Fibratos vs. placebo
C3: Estatinas + fibratos vs. estatinas

<table>
<tr><th colspan="2">Criterios</th><th>Juicio</th><th>Detalles del juicio</th><th>Evidencia disponible</th><th>Información adicional</th></tr>
<tr>
<td>CALIDAD</td>
<td>¿Cuál es la calidad global de la evidencia?</td>
<td>C1 A
C2 B
C3 Mo

A: Alta,
Mo: Moderada,
B: Baja,
MB: Muy Baja</td>
<td>
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th><th>C3</th></tr>
<tr><td>1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores</td><td>A</td><td>-</td><td>Mo</td></tr>
<tr><td>2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal</td><td>A</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>3. Infarto de miocardio fata/no fatal</td><td>A</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>4. Mortalidad por todas las causas</td><td>Mo</td><td>MB</td><td>-</td></tr>
<tr><td>5. Mortalidad cardíaca</td><td>-</td><td>MB</td><td>-</td></tr>
<tr><td>6. IM no fatal</td><td>-</td><td>B</td><td>-</td></tr>
</table>
</td>
<td>C-1: incluye ECA de calidad alta, 4 o 5 en escala JADAD y excluye seguimiento <80%.
C-2: Los fibratos han mostrado reducir IM no fatal. La poblacion de los estudios incluye pacientes diabeticos tipo 2 con y sin ECV previa, con un riesgo basal superior, por lo que el beneficio esperado en poblacion con DM y sin ECV previa puede ser menor.
C-3: Tampoco se observaron diferencias significativas en variables secundarias</td>
<td></td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>BENEFICIOS Y RIESGOS</td>
<td>¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/ inconvenientes?</td>
<td>C1 B>>R
C2 B>R
C3 B=R

B>>R: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes

B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes

B=R:Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados</td>
<td colspan="2">
<table>
<tr><th>Desenlaces:</th><th>C1</th><th>C2</th><th>C3</th></tr>
<tr><td>1. Eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores</td><td>A</td><td>-</td><td>Mo</td></tr>
<tr><td>2. Accidente cerebrovascular fatal/no fatal</td><td>A</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>3. Infarto de miocardio fata/no fatal</td><td>A</td><td>B</td><td>-</td></tr>
<tr><td>4. Mortalidad por todas las causas</td><td>Mo</td><td>MB</td><td>-</td></tr>
<tr><td>5. Mortalidad cardíaca</td><td>-</td><td>MB</td><td>-</td></tr>
<tr><td>6. IM no fatal</td><td>-</td><td>B</td><td>-</td></tr>
</table>
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
</td>
<td></td>
<td>Efectos secundarios tratados en otra pregunta.</td>
</tr>
<tr>
<td>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</td>
<td>¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?</td>
<td>Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces (sin variabilidad)</td>
<td>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes

Opiniones probablemente similares</td>
<td>De acuerdo

De acuerdo</td>
<td>Los pacientes con diabetes con bajo riesgo cardiovascular eran 70% menos propensos a optar por una estatina después de recibir información sobre la pequeña reducción absoluta en el riesgo coronario que los pacientes que recibieron directamente la estatina como recomendablan las GPC (10).</td>
<td>La mejor salud de los pacientes con DM frente a los que han sufrido ECV hace menos probable la adherencia al tratamiento en prevención primaria. En estudios observacionales la adherencia a estatinas al año en pacientes diabeticos es menor al 50% (11).</td>
</tr>
</table>

RECURSOS	¿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		

Balance de las consecuencias:	
C1: Estatinas vs. Placebo	Las consecuencias deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas.
C2: Fibratos vs. Placebo	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
C3: Estatinas + fibratos vs. Estatinas	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias no deseadas
Recomendación:	
C1: Estatinas vs. Placebo	**Se recomienda la opción**
C2: Fibratos vs. Placebo	**Se sugiere considerar la opción**
C3: Estatinas + fibratos vs. Estatinas	**No se recomienda la opción**

Redacción de la recomendación:

Se recomienda el inicio del tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas en pacientes diabéticos tipo 2 entre 40 y 75 años con un riesgo coronario >10% en las tablas del proyecto REGICOR.

Se sugiere individualizar la recomendación en función de los factores de riesgo cardiovascular del paciente en los diabéticos mayores de 75 años.

Se sugiere considerar la administración de fibratos en pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular >10% en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas.

Se recomienda no usar ezetimiba en población diabética en prevención primaria.

Se recomienda no asociar fibratos a las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2.

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Las estatinas han mostrado reducir eventos cardiovasculares graves en pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular moderado-alto y sin enfermedad cardiovascular previa. Los fibratos han mostrado disminuir infartos no fatales en población diabética, mayormente con ECV previa. La asociación de

fibratos y estatinas no produce beneficios cardiovasculares adicionales.

Consideraciones para la implementación:

Valorar individualmente y consensuar con el paciente la necesidad de tratamiento farmacológico y la adherencia a tratamiento no farmacológico, de cambios en el estilo de vida.

Factibilidad:

Totalmente factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Estudios de validación de las tablas de RCV en población mediterránea diabética, estudios observacionales de adherencia al tratamiento, estudios farmacoeconómicos.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Regicor.org	Se ha buscado en sus publicaciones artículos relacionados con diabetes desde 2007 hasta actualidad	2007-2013
Medline (PubMed o Ovid) y Embase (Ovid)	diabetes mellitus coronary risk systematic review limit to (yr="2007 -Current" and five stars) ……. cholesterol diabetes meta-analysis limit to ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" and yr="2007 -Current" and five stars) …….. primary prevention cardiovascular risk diabetes lipid limit to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" limit to yr="2007 -Current" limit to five stars	2007-2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
de Vries FM, 2012	No
Kearney PM, 2008	Sí
Ginsberg HN, ACCORD Study Group	Sí

Anexo III. Bibliografía.

(1) de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. Drugs 2012;72(18):2365-73.

(2) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.

(3) Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care 2006;29(7):1478-85.

(4) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364(9435):685-96.

(5) Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003;361(9374):2005-16.

(6) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008;371(9607):117-25.

(7) Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Int J Cardiol 2010;141(2):157-66.

(8) Timbie JW, Hayward RA, Vijan S. Variation in the net benefit of aggressive cardiovascular risk factor control across the US population of patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med 2010;170(12):1037-44.

(9) 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.

(10) Weymiller AJ, Montori VM, Jones LA, Gafni A, Guyatt GH, Bryant SC, et al. Helping patients with type 2 diabetes mellitus make treatment decisions: statin choice randomized trial. Arch Intern Med 2007 May 28;167(10):1076-82.

(11) Donnelly LA, Doney AS, Morris AD, Palmer CN, Donnan PT. Long-term adherence to statin treatment in diabetes. Diabet Med 2008 Jul;25(7):850-5.

ANEXO V.
Respuesta a los comentarios de los revisores de cada pregunta actualizada de la GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular

Nº Pregunta		Sugerencias		RESPUESTA
PREGUNTA 1: ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en población general en nuestro entorno? ¿Cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?	Revisor 1	Comentario 1	No se formula la pregunta previa a las dos planteadas, esto es, si es útil el uso de las tablas de RCV en la toma de decisiones. ¿Qúe tabla usar?	De acuerdo. Se hace referencia a su utilidad y las tablas más utilizadas en el estado español.
		Comentario 1	¿Qúe punto de corte?	De acuerdo. Se acepta la propuesta sobre el punto de corte.
PREGUNTA 2: ¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?	Revisor 2	Comentario 1	Comentario confundido en el apartado en el que se recofge la recomendación de la guía anterior. Se aporta bibliografía que se recoge en la argumentación de la evidencia	No se hacen cambios en la ficha.
PREGUNTA 3: ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria, en prevención secundaria y en el paciente con diabetes?	Revisor 2	Comentario 1	Aunque no se definan objetivos sí que las guías más recientes (AHA/ACC y NICE 2014) definen un tipo de estatina/dosis para prevención primaria AHA/ACC: intense dosis EN NICE 2008: 1.4.19 Statin therapy is recommended for adults with clinical evidence of CVD EN NICE 2014 (en revisión): 1.3.18 Start statin treatment in people with established CVD with atorvastatin 80 mg. If any of the following apply use a lower dose of atorvastatin: • potential drug interactions • risk of adverse effects • patient preference. [new 2014] Creo que podría ser interesante para el clínico definir la intensidad de tratamiento de estatina a administrar en personas de alto riesgo. Para evitar definir una estatina concreta como el NICE se podría adoptar la aproximación de AHA/ACC 2013 en el que definen diferentes estatinas y dosis de alta intensidad.	El tema de la dosis y el tipo de estatina se aborda en otras preguntas. Por ello no se hacen cambios en la ficha.

Nº Pregunta		Sugerencias		RESPUESTA
PREGUNTA 4: ¿A partir de qué edad no está indicado el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes ancianos (>74 años) en prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular?	Revisor 1	Comentario 1	A mí me resulta más cómodo formularlo en los siguientes términos: **no existen datos que apoyen la utilización de estatinas en personas mayores de 70/75 años.** Pues: - Se dispone de información indirecta - El único EC disponible en >70 años (PROSPER) encuentra efecto de las estatinas en el subgrupo en P2ª y no lo encuentra en un subgrupo del mismo tamaño en P1ª. - Los resultados del JUPITER (datos pos hoc) en > de 70 años tienen un riesgo de sesgo alto, por las limitaciones metodológicas del EC. - El resto de EC y el MA de Savarese ofrecen resultados para > 65 años. No afectan a la mortalidad. - El mega MA del CTT permite visualizar que el efecto de las estatinas en mujeres y en mayores de 70 años en prevención primaria (incluso con RCV altos, equivalentes a Framingham 20-40%) es dudoso o nulo. - No ha de olvidase el asunto de la validez externa de los EC aplicados a población española. Adicionalmente, los EC incluidos en el MA son mayoritariamente personas con alto RCV: para las variables IAM y ACV ASCOT: HTA más otros 3 FRCV (peso en el MA del 28 y 35% para IAM y ACV respectivamente) PROSPER: al menos 1 FRCV (peso MA 45 y 27%) CARDS: DM + otro FRCV (10 y 9%) Incluyen personas de bajo RCV : AFCAPS (peso 75); JUPITER (peso 9 y 17%) y MEGA (peso 10%) - En el balance riesgo/beneficio no es suficiente el MA de Savarese. Ha de balancearse con una valoración de conjunto de la seguridad de las estastinas.	Aunque entendemos los argumentos del revisor consideramos que la recomendación, teniendo en cuenta los resultados de la RS de Savarese, está suficientemente matizada en el sentido de su propuesta. Por ello, no se hacen cambios en la ficha.
	Revisor 2	Comentario 1	Realizar recomendaciones sobre la dosis de estatinas en prevención primaria y secundaria	No se aborda este aspecto en esta pregunta. La pregunta 10 recoge especificamente la dosis adecuada en prevención secundaria.
PREGUNTA 5: ¿Son efectivos los cambios en el estilo de vida que afectan al perfil lipídico en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria?	Revisor 1	Comentario 1	-	-

Nº Pregunta		Sugerencias		RESPUESTA
PREGUNTA 6: ¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida en pacientes con dislipemia?	Revisor 1	Comentario 1	Este tema no lo he estudiado yo nunca, de modo que lo que puedo decir es que se agradece un resumen tan claro y completo de una evidencia tan compleja y abigarrada. Se agradece también que las recomendaciones que se desprenden sean prudentes y factibles, en lugar de haberse ido por las ramas, lo cual era bastante fácil. En las recomendación se echa en falta el tema del tabaco y alcohol (que sí aparece en algunos de los estudios recogidos), pero imagino que se trata de un tema paralelo y con entidad suficiente y que o bien se dedica otro apartado en la guía o bien no precede en esta guía sobre lípidos.	Efectivamente el tema del tabaco y alcohol tiene entidad suficiente para dedicarle una GPC. No lo hemos abordado en esta.
		Comentario 2	Lo divertido es que tenga que decir que 'se necesitan estudios adicionales...' en una materia en la que se han recogido cientos de estudios.	Muchos estudios, heterogeneos, poco extrapolables y poca evidencia.
PREGUNTA 7: ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en prevención primaria?	Revisor 3	Comentario 1	La mayoría de los lectores sabemos muchos de los términos que se emplean, pero para entender bien la tabla del apartado 4 sería útil un glosario más o menos extenso (como lo tuvo la guía de 2008) con la explicación de términos como "imprecisión", "inconsistencia", "otras consideraciones" o la calificación de "serio" o "no serio". Sobre todo cuando un término implica una negación como "inconsistencia" y se califica de "no seria", es decir termino en negativo con calificación en negativo……conviene entender bien el concepto que se evalúa.O explicar "otras consideraciones : no seria". ¿Se entendería mejor por los "no expertos" con los términos serio=probable y no serio=poco probable	De acuerdo. Esto se va a describir en la metodolgía empleada.
	Revisor 4	Comentario 1	En principio, la interrupción precoz magnifica los resultados de eficacia. Si la guía no incluye este apunte, creo que es importante que lo incluya. ¿No se incluye el grado de evidencia que respalda cada recomendación? Si se ha utilizado metodología GRADE… ¿no se especifica si la recomendación es a favor o en contra y qué grado de fortaleza tiene?	Está recogido en la evaluación GRADE. Se ha optado por una recomendación para una evidencia fuerte a favor y sugerencia para una recomendación débil a favor.

Nº Pregunta		Sugerencias		RESPUESTA
PREGUNTA 8: ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo y accidente cerebrovascular agudo?	Revisor 5	Comentario 1	La recomendación esta clara en S. coronario agudo, y hay estudios que claramente lo fundamentan. En ACVA de origen aterotrombotico no hay una clara evidencia, hacen falta estudios, pero la buena tolerancia de las estatinas, sin sangrados, pendientes de confirmar por ECA , hace que los pacientes salgan del Hospital en tratamiento con Estatina. En nuestros hospitales se inicia el tratamiento en la fase aguda en los pacientes con S. Coronario agudo y con ACVA aterotrombótico. La dosis de 80 mg de Simvastatina no esta admitida para su uso por la Agencia Española del Medicamento y realmente hay estatinas más adecuadas para tratar a pacientes en Prevención Secundaria, que la Simvastatina, poco potente y potencialmente miotóxica al asociarla a otros medicamentos de uso muy habitual en pacientes arteriosclerosos, hipertensos y portadores de arritmias.	En el caso del ACV, para cambiar la recomendación necesitariamos que nos enviaras estudios que digan que los pacientes que inician de manera precoz el tratamiento mejoran.
PREGUNTA 9: ¿Cuándo hay que tratar con estatinas a pacientes con enfermedad arterial periférica?	Revisor 5	Comentario 1	La subcategoría de pacientes con EAP sin cardiopatía coronaria ni enfermedad cerebrovascular ni diabetes constituía el 22% de ellos (1465 pacientes) presentaba un RR de 0,86 (IC95%: 0,72-1,03) que, no siendo significativo debido a un tamaño muestral bajo, iba claramente en la misma dirección que las restantes subcategorías (figura 3) de la publicación, de modo que la aplicación de un test de interacción (no empleado en el artículo) hubiera demostrado ausencia de ella y por lo tanto puede considerarse que también esta subcategoría de pacientes se beneficia del tratamiento con simvastatina. Considero que existe un área de mejora para nuestros pacientes con enfermedad arterial periférica si inicamos el tratamiento con estatinas, antes de que les hayan amputado una extremidad, antes de que les hayan realizado una angioplastia, antes de que presenten enfermedad coronaria o antes de esperar a que se les diagnostique una diabetes. Nuestra recomendación no puede ser la que haceis actualmente en la revisión de la GPC.	Se trata de un análisis de subgrupos en el que además no hay diferencias estadísticamente significativas. Con estos datos, no se puede hacer una recomendación a favor del tratamiento de estos pacientes. El beneficio que tendrían estos pacientes no está demostrado.
PREGUNTA 10: ¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?	Revisor 4	Comentario 1	Se echa de menos alguna tabla, esquema, etc que simplifique la lectura del resumen de la evidencia. Está muy completo, pero la lectura resulta farragosa…	Gracias. Lo hemos intentado.
		Comentario 2	En la recomendación: Se sugiere la utilización de dosis intensivas de estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo. Carlos pregunta: ¿Cualquiera o se debería hacer referencia a aquéllas que han demostrado impacto en variables de resultado orientadas al paciente?	Siguen siendo las estatinas que recomendamos en la guía. No se especifica en este apartado.
PREGUNTA 11 ¿Cuáles son los efectos secundarios importantes demostrados de las estatinas?	Revisor 3	Comentario 1	-	-
	Revisor 4	Comentario 1	-	-

Nº Pregunta		Sugerencias		RESPUESTA
PREGUNTA 12 ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo después de la estatina en prevención secundaria?	Revisor 4	Comentario 1	OJO que he visto escrito simvastatina en más de un sitio…	Gracias. Se corrije.
		Comentario 2	¿Alguna orientación para los clínicos respecto a la esperanza de vida? ¿es adecuado retirar el tratamiento hipolipemiante a partir de una determinada edad? ¿es ético? Esta cuestión es muy controvertida y sería útil dar alguna recomendación al respecto… Comentario de poner enlace cuando citamos efectos adversos. propone hace un enlace a la ficha de efectos adveros , tambien al anexo X de estatinas con precios y estudios, poner enlace.	Se revisa en otra pregunta Se pondrá el enlace de efectos adversos y anexo estatinas
		Comentario 3	En algunos sitios aparece el nombre de los fármacos con mayúsculas y en otros con minúsculas. Sugiero escribirlos siempre en minúscula y sin artículo delante. Ejemplo. simvastatina antes que la Simvastatina.	De acuerdo minusculas. Consultado a la RAE los nombres de principio activo van en minuscula y con articulo y los comarciales sin articulo y con inicial en mayuscula
		Comentario 4	Propuesta de cambio de redacción: La guía anterior afirmaba que fibratos, resinas y acido nicotínico no aumentan la supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica. Se han localizado nuevos ensayos clínicos con estos fármacos con resultados cardiovasculares, pero que no demuestran aumentar la supervivencia Sugiere: Sugiero: que han investigado variables de resultado cardiovasculares, en los que no demuestran…	Se acepta
PREGUNTA 13 ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes en prevención primaria?	Revisor 3	Comentario1	Mismo comentario	
	Revisor 1	Comentario 2	-	-
PREGUNTA 14 ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en pacientes con diabetes?	Revisor 3	Comentario 1	Hace comentarios para toda la guia no solo esta pregunta:1. por que se escribe separado. 2. Índice explicativo, 3. glosario, 4. cambios de ortografia	

Nº Pregunta		Sugerencias		RESPUESTA
	Revisor 4	Comentario 1	Hace algun cometnario que sugiere que no le ha quedado claro que lo que reflejamos es lo uqe decia la guia que hemos usado como base para la actualizacion Propone cambiar efectos adversos serios por graves. Tambien propone eventos cardiovasculares graves en vez de mayores En el texto, done dice: se podría recomendar tratamiento con estatinas en las personas diabéticas cuyo RC sea >10% según ecuación REGICOR. Los principios activos de elección son simvastatina 20-40 mg/día o atorvastina 10-20 mg/día salvo si están contraindicadas o no se toleran. Hace el siguiente comentario: Intuyo que la recomendación de hacer el corte en el 10% es porque las características de los pacientes incluidos en los estudios nos llevan a esos valores… Si es así, sugiero que se incluya el comentario.	De acuerdo: graves. No eventos CV graves. Hemos usado esta terminologia en toda la guia. La explicación está en la pregunta 13.
PREGUNTA 15 ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?	Revisor 6	Comentario 1	El último punto en la página 13, creo que debería puntualizarse que los ensayos clínicos fueran compartativos entre los diferentes fármacos	
	Revisor 5	Comentario 1	Ante una HTG hay que valorar el resto de los FR y en base a ello indicaremos el inicio del tratamiento con estatinas en primer lugar. -Si no hay otros F de Riesgo y los TG son mayores a 500mg/dl indicaremos medicación para bajar los TG, si el C-HDL es >40mg/dl en varones y >50mg/dl en mujeres -Si no hay otros F de Riesgo y los niveles de C-HDL son<40mg/dl en varones y <50mg/dl en mujeres, la medicación de elección son las estatinas (3) -Si a pesar del tratamiento con estatinas , el paciente presenta TG>204mg/dl yC-HDL<34mg/dl podemos doblar la dosis de estatina o asociar fenofibrato (4) (5)	Ante la primera cuestión, de acuerdo. Segunda cuestión: ni estamos de acuerdo. Tercera; el inicio del tto dependerá de su RCV. Cuarta: en desacuerdo
PREGUNTA 16 ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?	Revisor 3	Comentario 1	En este capítulo hay poco que comentar. Aprovecho para apuntar que he corregido bastantes faltas de ortografía (tildes, generalmente) por lo que sugiero que se pase un corrector ortográfico a la guía antes de enviarla a imprenta.	
PREGUNTA 17 ¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?	Revisor 4	Corrreciones de estilo		De acuerdo.
PREGUNTA 18 ¿Son eficaces los alimentos funcionales, los	Revisor 6	Comentario 1	No tengo ningún comentario	

Nº Pregunta		Sugerencias		RESPUESTA
suplementos vitamínicos y los complementos dietéticos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?	Revisor 5	Comentario 1	Los fitosteroles han podido demostrar una reduccion en los niveles de C-LDL de un 10-15%,sin ninguna otra conclusión. -Los estudios con isoflavonas no demuestran reducción de niveles lípidicos y es impensable el investigar su eficacia en la reducción de eventos. -Los suplemento de ácidos grasos omega 3, no handemostrado un beneficio en salud vascular y hay que mantener la recomendación de ingesta de pescado siguiendo indicaciones que se siguen refrendando actualmente como podemos constatar en (EstudioPredimed) NEJM 368;14:1279 realizado en población del Estado español, donde hay un grupo alaves, incluido en el Estudio	De acuerdo

ANEXO VI

Respuesta a los comentarios recogidos de los revisores externos a la GPC completa sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
REVISOR 1	Comentario 1	En la página 18 de las recomendaciones de la GPC podemos leer, con la categoría de recomendación de buena práctica clínica: 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. Ante esta recomendación del grupo, de buena práctica clínica y por tanto subjetiva, considero mas adecuado basarnos, en las recomendaciones que indican las Guías Americanas de 2013 ACC/AHA (que recomiendan tratamiento de moderada o alta intensidad con estatinas en estos pacientes) y las Guías Europeas de Dislipemia de 2011(que recomiendan cambios de estilo de vida y considerar estatina si con ellos no se consigue controlar el colesterol) en los pacientes con niveles de C-LDL>190mg/dl Los niveles de C-LDL considerados de Alto Riesgo para padecer un evento cardiovascular son C-LDL>190mg/dl y los pacientes con C- LDL >190 (no >240) se benefician de una dosis baja-moderada de estatina, como demuestran los estudios de prevención primaria AFCAPS/TEXCAPS y MEGA: Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279:161522. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006;368: 115563.	Según el estudio de Wiliams et al (1), esta tabla establece los puntos de corte para una especificidad esperada del 98% basado en la integración de las áreas bajo las curvas respectivas de colesterol (para obtener estos datos se testaron con el análisis genético de una muestra de 207 personas) (Ver "**Table III**"). Mientras la especificidad es del 98% para cada uno de estos puntos, la sensibilidad esperada es muy diferente dependiendo del tipo de personas que están siendo cribadas. La sensibilidad esperada es del 88, 85 y 81% para los familiares de primer, segundo y tercer grado y de 54% para la población general. En el estudio también se dice que para las personas interesadas en definir un umbral más bajo para "posible HF" pueden (con mejor sensibilidad pero peor especificidad) consultar las tablas. En la tabla que incluyen el porcentaje esperado de adultos de 40 años de tener HF de acuerdo con su nivel de colesterol es según los autores como indica en la tabla (Ver **Table I**). El punto de corte que nosotros propusimos fue 320 mg/dl para el colesterol total y 240 para el LDL (habría que poner 230, probablemente fue un error de transcripción en la edición en papel) que aunque tiene menos especificidad mejora su sensibilidad. En este nivel el porcentaje esperado de personas en población general que tendría HF sería del 10%. Lógicamente, este nivel es discutible y se podría optar por un nivel inferior si se quiere aumentar la sensibilidad a costa de perder especificidad, lo que aumentaría el número de falsos positivos. De todas formas, hay que tener en cuenta que nosotros no utilizamos este nivel para el diagnóstico de HF, que requeriría la búsqueda de otros signos clínicos, antecedentes personales y familiares, etc que ayudarían al diagnóstico clínico de HF. Este punto de corte se ha propuesto, con una evidencia de consenso del grupo editor de la guía, como el umbral a partir del cual habría que iniciar tratamiento en prevención primaria sin tener en cuenta su riesgo cardiovascular global, porque hay una sospecha razonable de que ese paciente pudiera ser portador de una dislipemia genética. Eso en primer lugar, y en segundo porque valores por encima de este umbral, aunque no sean expresión de una dislipemia genética, si son lo suficientemente altos para considerar que el riesgo cardiovascular de esta persona es elevado.	Se modifica la cifra de LDL a 230mg/dl (había un error), y se añade otra recomendación de consenso sobre la cifra de 190mg/dl de LDL o 290mg/dl de Colesterol total (ver cambios en el borrador de la guía).

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
			En el estudio de Civeira(2), se definieron los mejores umbrales para el diagnóstico clínicas con el máximo valor de la suma de sensibilidad y especificidad. En este escenario, el umbral par el diagnóstico clínico de HF fue de 230 , 238, 260 y 255 mg/dl para sujetos de <30, 30 a 39, 40 a 49 y > 50 años. Estos puntos de corte son casi idénticos a los propuestos por MEDPED. Se investigó también un punto de corte con la mayor sensibilidad y con una especificidad >50%. En este segundo escenario, los puntos de corte para el diagnóstico fueron de 220, 225, 235 y 235 mg/dl para sujetos <30, 30 a 39, 40 a 49 y >50 años, ligeramente inferiores a los anteriores. En sujetos con LDL >190 mg/dl, son necesarios otros criterios, como la historia familiar de HF o xantomas tuberosos para poder establecer con una alta sospecha un diagnóstico clínico de HF. En el mismo artículo, los autores dicen que los criterios MEDPED basados en LDL colesterol solo, muestran una alta sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. La precisión fue del 76,7%. Los criterios DLCN fueron altamente específicos (82,6%) y sensibles (88,7%) y a pesar de utilizar un sistema de puntación más complejo sus valores de precisión son comparables a los obtenidos con el MEDPED basados solo en el LDL colesterol. En el MEDPED, el porcentaje esperado de adultos de 40 años de tener HF en población general con un LDL de 190 mg/dl sería de 0,17. Utilizando sólo este valor como umbral por encima del cual uno debe sospechar una HF obtendríamos una alta sensibilidad pero con una bajísima especificidad. En todo caso, como apunta NICE (ver comentario posterior), al menos habría que utilizar 2 criterios para poder tener una sospecha aceptable de HF y comenzar su tratamiento farmacológico sin hacer una valoración previa de su riesgo cardiovascular global. Por otra parte, utilizando el punto de corte de LDL que corresponde a "posible" en la DLCN, la especificidad es del 20%, con un VPP del 39%. NICE(3) dice, al respecto, lo siguiente: - cosiderar la posibilidad de hipercolesterolemia familiar e investigar cómo se describe en la guía NICE de hipercolesterolemia familiar, si : • CT > 7,5 mmol/litro (290 mg/dl) y • se tiene historia familiar de EC prematura. - Derivación para valoración por el especialista de personas con un CT >9.0 mmol/L (348 mg/dl), incluso en ausencia de historia familiar prematura de EC en familiares de primer grado. Uno de los revisores refiere que las clínicas de lípidos holandesas ya puntúan con 3 puntos un nivel de coelsterol_LDL > 190, lo que hace que cualquier paciente con un LDL por encima de este valor ya pueda ser considerado como hipercolesterolemia familiar posible. Es por tanto esa cifra la que debe ser considerarse como HF posible. El rango exacto de niveles de LDL que utiliza la Dutch Lipid Clinic Network, y al que se refiere Mostaza, es de 190-249 mg/dl. A este nivel se le otorgan 3 puntos, lo que se	

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
			considera efectivamente como un valor posible (explico arriba cuál es la especificidad para este punto de corte en la DLCN). Hay que tener en cuenta que esta escala de valores considera probable una puntuación 6 y 8 puntos. Resumiendo, creo que los puntos de corte se podrían dejar donde están pero se podría añadir la recomendación de que en pacientes con CT>290 o LDL>190 habría que descartar hiperlipemias genéticas para lo que habría que tener en cuenta otros signos clínicos y antecedentes de enfermedad precoz en el caso índice o en los familiares de primer grado. En sujetos sin antecedentes familiares ni personales de EC precoz ni otros signos clínicos diagnósticos (xantomas tendinosos, arco corneal <45 años) de sospecha de HF, los criterios de iniciación de tratamiento farmacológico podrían permanecer en los valores que ya establecimos anteriormente, sin necesidad de valoración del riesgo global. Bibliografía 1. Williams RR1, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol 1993;72-171-178. 2. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M. Comparison of Genetic Versus Clinical Diagnosis in Familial Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2008;102:1187–1193. 3. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline. February 2014. NICE clinical guideline CG181.	

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Comentario 2	En la misma página 18, podemos leer, "Se recomienda que en los individuos con enfermedad arterial periférica y comorbilidad asociada.."" Este apartado del documento fue contestado por mí en una de las respuestas a las preguntas concretas sobre la guía formuladas en la primera fase de la revisión y sigue siendo válido, ya que no tenemos ensayos más clarificadores en el último año y decía lo que sigue, Para los clínicos que valoramos el Riesgo vascular, la presencia de enfermedad arterial periférica supone un riesgo muy elevado para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y estamos habituados a recomendar la aplicación de un tratamiento intensivo que prevenga la progresión de la enfermedad arteriosclerótica desde hace muchos años. -Criqui MH,Langer RD,Fronek A,Feigelson HS,Klauber MR,McCann TJ,et al.Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease.N Engl J Med, 326 (1992), pp. 381-6 -Eagle KA,Rihal CS,Foster ED,Mickel MC,Gersh BJ.Long-term survival in patients with coronary artery disease: importance of peripheral vascular disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) Investigators..J Am Coll Cardiol, 23 (1994), pp. 1091-5 -Ogren M,Hedblad B,Engstrom G,Janzon L.Prevalence and prognostic significance of asymptomatic peripheral arterial disease in 68-year-old men with diabetes. Results from the population study 'Men born in 1914' from Malmo, Sweden..Eur J Vasc Endovasc Surg, 29 (2005), pp. 182-9 -Belch JJ.F,Topol EJ,Agnelli G,Bertrand M,Califf RM,Clement DL,et al.Critical issues in peripheral arterial disease detection and management.Arch Intern Med, 163 (2003), pp. 884-92 La enfermedad arterial periférica se ha asimilado a la Prevención Secundaria en todas las guías y consensos:ATP III, 2001-2004, Guía Europea de Dislipemia 2011, Guía Europea para la Prevención Cardiovascular 2012, y la Guía Americana ACC/AHA de 2013, sobre tratamiento del Colesterol para reducir el RCV, como algunos ejemplos, con unas recomendaciones (clase I nivel de evidencia A),aunque los ECA son escasos en esta patología. Hay estudios que valoran la intensidad del tratamiento en cardiopatía isquémica y en arteriopatía periférica, lo comparan y las conclusiones siempre son las mismas, se trata mucho más y con dosis más elevadas a los pacientes con cardiopatía isquémica, adjunto la	Se trata de un análisis de subgrupos en el que además no hay diferencias estadísticamente significativas. Con estos datos, no se puede hacer una recomendación a favor del tratamiento de estos pacientes. El beneficio que tendrían estos pacientes no está demostrado.	No se hacen cambios.

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		referenciade un estudio muy reciente. La arteriopatía periférica esta poco tratada, por muchas razones, una de ellas es que el nivel de evidencia real no es tán potente como en la cardiopatía isquémica y otra razón es que la enfermedad arterial está infravalorada por los profesionales y por tanto infratratada. .-Comparison of Lipid Management in Patients With Coronary Versus Peripheral Arterial Disease Suresh Sharma, (Am JCardiol 2014;113:1320e1325) -Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. Cochrane Database Syst Rev 2007;4: La revisión del HPS específica para el subgrupo de Enfermedad Arterial Periférica (EAP), publicada en 2007, que vosotros también valoráis, demuestra beneficio significativo del tratamiento con simvastatina en el grupo total de 6748 pacientes con EAP (RR 0,78). La subcategoría de pacientes con EAP sin cardiopatía coronaria ni enfermedad cerebrovascular ni diabetes constituía el 22% de ellos (1465 pacientes) presentaba un RR de 0,86 (IC95%: 0,72-1,03) que, no siendo significativo debido a un tamaño muestral bajo, iba claramente en la misma dirección que las restantes subcategorías (figura 3) de la publicación, de modo que la aplicación de un test de interacción (no empleado en el artículo) hubiera demostrado ausencia de ella y por lo tanto puede considerarse que también esta subcategoría de pacientes se beneficia del tratamiento con simvastatina -(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(4):645-54) Considero que existe un área de mejora para nuestros pacientes con enfermedad arterial periférica si inicamos el tratamiento con estatinas, antes de que les hayan amputado una extremidad, antes de que les hayan realizado una angioplastia, antes de que presenten enfermedad coronaria o antes de esperar a que se les diagnostique una diabetes. Por último, quiero hacer referencia a un trabajo publicado el 3 de Junio de 2015 en New England Journal de Medicine , el estudio IMPROVE IT, considero que hay que valorarlo adecuadamente, este trabajo da a Ezetimiba una evidencia en el tratamiento de las dislipemias que		

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		respalda su utilización. Me parece imprescindible que sea contemplado en una revisión que se va a publicar en 2016		
REVISOR 2	Comentario general 1	En el documento de recomiendan las tablas de riesgo del REGICOR adaptado a España para la estimación del riesgo en prevención primaria. Las tablas originales de Framingham fueron elaboradas hace más de 50 años y su adaptación a nuestro país hace aproximadamente 12. Las tablas de cálculo de riesgo de Framingham han dejado de usarse en Estados Unidos. Tal y como recientemente los propios autores americanos indican, dichas tablas no tiene actualmente validez. SI han dejado de usarse en USA parece sensato que no se utilicen en nuestro país. Más aún, en nuestro país y desde hace más de 10 años el Ministerio de Sanidad y Consumo (entidad que promueve las guías que estamos evaluando), promueve la utilización de las tablas procedentes del proyecto SCORE adaptadas a nuestro país, a través del CEIPC, Comité Español Interdiciplinario para la Prevención Cardiovascular (http://www.ceipc.info/), un Comité en el que participan todas las Sociedades Científicas Españolas que tienen alguna relación con el riesgo cardiovascular. Es una contradicción manifiesta el que el Ministerio de Sanidad promueva la	Se considera suficientemente explicado en el texto.	No se hacen cambios.

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		utilización de 2 tablas distintas. Esta misma contradicción se pondría de manifiesto en las diferentes Sociedades Científicas. Si la SEMI promueve en el CEIPC la utilización del SCORE no puede promover en esta guía otra tabla de riesgo. Por todo ello, y sin entrar a valorar profundamente la utilidad de una u otra guía (algo que evidentemente se podría hacer), creo que para evitar confusiones innecesarias se debe promover la utilización de las ecuaciones de riesgo del SCORE.		
	Comentario general 2	La relevancia del colesterol en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares está perfectamente establecida. En este sentido, no cabe ninguna duda que el efecto principal (sino el único) a través del cual las estatinas reducen la tasa de complicaciones cardiovasculares es a través de la reducción del colesterol-LDL. Numerosos estudios previos habían demostrado que reduciendo el colesterol con otros métodos (dieta, bypass intestinal, ácido nicotínico, resinas, etc.) también se reducía la tasa de complicaciones cardiovasculares. Además existe una clara relación entre la reducción del colesterol-LDL en términos absolutos y el porcentaje de reducción de eventos tal y como se ha demostrado en diversos estudios de meta-regresión. En este sentido, nuevos datos procedentes de los estudios IMPROVE IT y de los estudios con anti-PCSK9 indican en el primer caso y sugieren en el segundo, que efectivamente existe una correlación entre reducción del LDL en mg/dL y reducción porcentual de eventos. Todo ello indica que cuanto más se baje el colesterol (independientemente de con qué se haga), menor será la tasa de complicaciones cardiovasculares. Este hecho no indica, en absoluto, que se deban utilizar todos los métodos disponibles para bajar el coelsterol al máximo, algo que en la mayoría de las circunstancias no es coste-efectivo, pero es un hecho que no puede ser ignorado. La no aceptación de este aspecto llevó a que hubiera una escisión en el ATP-IV y a que los cardiólogos americanos por un lado y los lipidólogos (internistas y endocrinólogos) reunidos en la Sociedad Internacional de Arteriosclerosis, tomaran decisiones distintas a la hora de establecer guías de tratamiento. Los nuevos datos del estudio IMPROVE IT y los datos de seguridad de los estudios fase III con alirocumab y evolocumab refuerzan la tesis de los lipidólogos. Por todo lo dicho parece imposible que pueda asumirse unas guías de tratamiento en las cuales solo se	No hay base científica que apoye la estrategia de tratar por objetivos LDL. Nno existen ensayos clínicos con variables de resultado de morbi-mortalidad que hayan utilizado la estrategia de tratar por objetivos de LDL. Los resultados en la variación de los niveles de LDL en los ensayos clínicos que han utilizado dosis fijas de estatinas son resultados observacionales, no experimentales. Respecto a los meta-análisis en los que se ha realizado un análisis de meta-regresión para ver si existe asociación entre reducción de niveles de LDL y riesgo cardiovascular, hay varios de ellos en los que no se ha encontrado esta asociación. En meta-análisis de Mills no se encontró que hubiera una relación lineal entre reducción de LDL y reducción de riesgo CV. El meta-análisis de Ray no encontró relación entre la reducción media de c-LDL y la reducción en mortalidad total, tanto en relación a la reducción absoluta o porcentaje de LDL. Tampoco encuentran asociación en el meta-análisis de Tonelli. En el meta-análisis de Upadhyay (2012) el análisis de Meta-regresión eventos CV por niveles de LDL basal y cambio neto del LDL no encontró asociación significativa. Incluso en una reciente meta-análisis c-LDL alto se asoció inversamente con la mortalidad en población mayor de 60 años. Esta asociación tampoco se ha encontrad en los estudios en los que se ha llevado a cabo este análisis. En el estudio TNT, los niveles plasmáticos de LDL, colesterol, etc no se asociaron con el riesgo de recurrencia de eventos cardiovasculares mayores.El estudio IMPROVE-IT se realizaron 5 modificaciones al protocolo inicial, se incrementó el tamaño muestral se modificó en dos ocasiones para poder asignar significación estadística a diferencias cada vez más pequeña en términos absolutos, se realizaron análisis intermedios no previstos en el protocolo inicial, se imputaron datos ficticios en la variable principal a un número importantes de pacientes y finalmente, las diferencia encontradas entre ezetimiba y placebo son clínicamente irrelevantes. Respecto a los inhibidores de la proteína PCSK9, en estos momentos no hay estudios con variables de morbimortalidad, por lo que su efectos en términos de reducción de eventos cardiovasculares es desconocido	

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		acepte el hecho de que los ensayos clínicos han sido hechos con dosis fijas de estatinas y que por tanto lo importante no es cuanto bajar el colesterol sino el tipo y dosis de la estatina a utilizar, sobre todo tras disponer de nuevos datos que continúan refutando estos hechos. Además, no todos los estudios se han realizado con dosis fijas de estatinas sino alguno de ellos buscando objetivos de colesterol, con resultados favorables. En este sentido recomiendo leer el artículo recientemente publicado en Atherosclerosis de autores españoles (Masana, Pedro-Botet y Civeira. Atehrosclerosis 2015). En base a los datos previos, a que el CEIPC de nuevo acepta los objeticos de tratamiento tal y como indica en su posicionamiento y que todos los expertos nacionales en el tema también lo aceptan, sería necesario cambiar el tono del documento y aceptar que el nivel de LDL alcanzado influye en el riesgo. Otra cosa que puede y debe ser discutida es si es coste-efectivo alcanzar niveles bajos de colesterol-LDL para reducir el riesgo, un aspecto que probablemente no lleve a recomendar la utilización de ningún fármaco adicional a las estatinas. Por último explicar que el descenso del número de eventos en términos relativos depende del descenso obtenido del colesterol en términos absolutos. SI bien es posible que bajar un 20-30% el colesterol partiendo de cifras bajas tenga un impacto poco coste efectivo sobre la tasa de eventos, esa misma reducción porcentual partiendo de cifras muy altas de colesterol tiene un impacto muy importante. Por ello la cifra basal de colesterol es muy importante al considerar la reducción en la tasa de eventos. De ahí las recomendaciones de usar dosis altas de estatinas en prevención primaria con colesterol muy alto (Coste-efectividad de rosuvastatina frente a simvastatina, atorvastatina y pitavastatina en pacientes con riesgo cardiovascular alto y muy alto en España. Juan Cosin Sales a, Francisco José Fuentes Jiménez b, Teresa Mantilla Morató c, Emilio Ruiz d, Virginia Becerra d, Susana Aceituno e, Maria Giovanna Ferrario e, Luis Lizán e, Alfredo Gracia. Clin Invest Arteriosclerosis 2015; sep-oct)		

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Comentario general 3	No creo que merezca la pena entrar a discutir que las estatinas son equivalentes para reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares y que solo se diferencian en su potencia y en sus efectos adversos. Por ello no puede hablarse de que solo pueden recomendarse unas u otras en función de si han demostrado o no reducción en la tasa de eventos. Las que no lo han demostrado son las últimas incorporadas al mercado porque no han tenido ya ningún hueco para realizar comparaciones frente a placebo. Con estas consideraciones se puede recomendar una u otra en función del precio, interacciones o potencia, nunca en función de que hayan demostrado o no reducción en la tasa de eventos.	Creo que se olvida lo que ocurrió con la cerivastatina, que tampoco merece más comentario porque es sobradamente conocido. Respecto a la utilización de una u otra estatina, no se puede entender porqué hay que utilizar estatinas que no tienen evidencia de su utilidad en la prevención cardiovascular cuando tenemos en el mercado estatinas que sí han demostrado su eficacia. La rosuvastatina tiene varios estudios en prevención secundaria y no ha demostrado reducir eventos. En el estudio CORONA en pacientes con insuficiencia cardiaca en su mayoría de causa isquémica, rosuvastatina no redujo la variable primaria de mortalidad total, ni mortalidad cardiovascular, ni eventos cardiovasculares. Tampoco se obtuvo efectos en el estudio GISSI-HF ni en en estudio AURORA. En el estudio PEARL, la pitavastatina tampoco redujo la variable principal de mortalidad coronaria y hospitalización. Tampoco redujo la mortalidad total ni los eventos CV. La recomendación en la utilización estatinas, como en cualquier otro principio activo, se debe basar en la demostración de su eficacia y en que el balance beneficio/riesgo sea favorable al primero. Si la recomendación se hace en base a hipótesis no comprobadas (la estrategia basada en objetios LDL no se ha testado en ningún estudio), cometemos el error de atribuir eficacia en la prevención cardiovascular a cualquier principio activo que disminuya el c-LDL, sin conecer realmente su eficacia ni su balance riesgo/beneficio.	
		Echo de menos referencias a la búsqueda de dislipemias secundarias antes de tomar ninguna actitud terapéutica, por ejemplo medir TSH en todos los pacientes.		
		Hay que incorporar las tablas de riesgo.	De acuerdo.	Se incluyen las tablas de riesgo de REGICOR.
		Hay que hacer una tabla explicando a que nos referimos con estatinas de potencia baja, moderada o alta-	No se han incluido porque no se ha tenido en cuenta la potencia en función a la reducción del nivel de c-LDL.	No se modifica.
	Página 23, Comentario J3	Probablemente el consumo de estatinas es menor del que sería recoemndable en nuestra población por lo que hablar de un crecimiento exagerado ¿En qué se basa? ¿Qué datos hay para soportar dicha afirmación?	La opinión de que probablemente el consumo de estatinas es menor del que sería recomendable no se ajusta, como bien se afirma en esta frase de la guía, a la realidad epidemiológica española. Por lo tanto, se ha modificado la frase por esta otra: el consumo de estatinas ha experimentado un fuerte crecimiento entre los años 2000 y 2012, lo que contrasta con la situación epidemiológica.....	Se ha modificado ligeramente la frase.
	Página 39, Comentario J5	Dado que el inicio de tratamiento debe ser inmediato tras un SCA, la obtenciónd el perfil lipídico debe contemplarse en el mismo momento del ingreso. Numerosos estudios han demostrado que las variaciones lipídicas tras el infarto (que antes se consideraban importantes), actualmente no lo son.	De acuerdo. Se elimina esta recomendación.	Se modifica.
	Página 43, Comentario J6	Ver comentario 2		

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 44, Comentario J7	¿Cómo que solo existen meta-análisis? Existen decenas de ensayos clínicos que permiten conocer que la reducción del colesterol se asocia con reducción de eventos. Esos datos recogidos en un análisis de meta-regresión permiten concluir que por cada descenso en 1 mmol/l de colesterol-LDL se reduce la tasa de eventos CV en un 21-22%. Este comentario es inadecuado y no entiendo muy bien a qué quiere hacer referencia. Los meta-análisis tienen un nivel de evidencia máximo en todas las escalas. Hay que quitar el tono negativo y decir que la evidencia indica que la mayoría (no todos) de los ensayos clínicos se han realizado utilizando dosis fijas de hipolipemiantes en lugar de niveles objetivo de C-LDL pero que sin embargo existen evidencias (en análisis de meta-regresión) de que hay una relación entre el dewscenso del colesterol y la reducción relativa de la tasa de eventos.	No hay base científica que apoye la estrategia de tratar por objetivos LDL, como ya se ha comentado anteriormente. Es cieto que no existen ensayos clínicos con variables de resultado de morbi-mortalidad que hayan utilizado la estrategia de tratar por objetivos de LDL. Los resultados en la variación de los niveles de LDL en los ensayos clínicos que han utilizado dosis fijas de estatinas son resultados observacionales, no experimentales. Los experimentales proceden de la variable que se estudia. Respecto a los meta-análisis sobre la asociación de reducción de niveles de LDL y riesgo cardiovascular, no en todos los meta-análisis los análisis de meta-regrasión han dado resultados similares. En los meta-análisis comentados anteriormente (Mills, Ray..) realizaron una meta-regresión y no encontraron una relación lineal entre reducción de LDL y reducción de riesgo CV. La única form de conocer si diferentes niveles de reducción de LDL se asocian con diferentes reducciones en eventos cardiovasculares es realizar un ensayo clínico donde las variables de morbimortalidad se comparen en los diferentes niveles de LDL obtenidos y prefijados previamente al inicio del estudio. Todo lo demás son especulaciones. Porque mantener lo contrario, sin evidencia de ello, es como decir, por utilizar un ejemplo, que los pacientes del estudio HPS (y esto vale para todos los demas ensayos clínicos) obtuvieron diferentes niveles de reducción de eventos CV en función del nivel de LDL que obtuvieron. ¿Esto se ha hecho en algún estudio? No. Sin embargo, en este estudio, sí que se hizo. Antes de la iniciación del estudio, en el periodo pre-aleatorización, se dividió a los pacientes según respondieran mejor o peor a la simvastatin 40 mg en términos de reducción del c-LDL. Se hicieron 2 grupos: <38% de reducción de LDL y >48% de reducción. En el análisis posterior de estos 2 grupos no hubo diferencias en la variable principal,lo que demuestra que no hay evidencia experimental que sugiera que el nivel de reducción del LDL sea un predictor independiente de riesgo.	No se modifica.
	Página 45, Comentario J9	Tampoco entiendo este comentario y no creo que "el miedo de efectos adversos", casi siempre leves y reversibles, impida intentar reducir el reisgo de eventos siempre y cuando sea coste-efectivo. Por tanto lo que están realmente queriendo decir los autores de esta parte es el posible aumento del gasto dado que de efectos adversos es nimio.	Esta argumentación no tiene nada que ver con el gasto económico. Tenemos estudios en pacientes diabéticos (CARDS, ASPEN..) que nos dicen qué pacientes hay que tratar y con que dosis de estatinas. Respecto a los efectos secundarios, no todos los datos de los mismos son conocidos. Como bien señaló Fiona Godlee, editora jefe del BMJ, en su artículoStatins for people at low risk, a pesar del esfuerzo que se está realizando para disponer de todos los datos sobre efectos adversos de las estatinas, la mayoría de los investigadores de los principales ensayos clínicos no mostraron mucho entusiasmo en hacerlos públicos.	No se modifica.
	Página 45, Comentario J12	Ver mi comentario 2 en archivo adjunto. Vuelvo a insistir que el Ministerio recomienda tratar por objetivos por lo que se tendría que poner de acuerdo, no puede defender 2 cosas contrarias.	También recordar que la guía de la ACC/AHA ha tomado la misma decisión que nuestro grupo elaborador de la anterior guía del 2008 ya tomó en su momento. A pesar de haber mantenido durante años la estrategia por objetivos LDL, han tenido que aceptar la falta de evidencia científica que soporte esta estrategia.	No se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 45, Comentario J13	Habría que añadir una recomendación más diciendo que: Cuanto mayor es el descenso obtenido del colesterol-LDL en términos absolutos, mayor es el descenso relativo en la tasa de eventos.	No siempre se mantiene esta asociación entre disminución de niveles de LDL y disminución de eventos cardiovasculares. En el meta-análisis de Mills no se obervó esta asociación, tampoco en el de Ray. En el meta-análisis de Zhang en pacientes con ERC, no hubo diferencias entre los pacientes con diminución de LDL <30% y los de >30%. En el estudio TNT, por poner otro ejemplo, se establece que la hipótesis del estudio es reducir LDL <100mg en pacientes con ECestable puede producir un beneficio clínico mayor, para lo que un grupo recibe Atorvastatina 10mg y el otro 80mg. Pero el análisis no se hace por obtención de unos niveles y otros de LDL, sino que los grupos se establecen por el tipo de atorvastatina que han tomado, aunque se dice que en un grupo se ha obtenido un LDL medio de 77 mg y en el otro 101mg/dl. Uno podría pensar, aunque no se establece en ningún momento ni se puede extraer del estudio que la diferencia entre los grupos se ha obtenido de la diferencia en la reducción de los niveles de LDL. Sin embargo, en un sub-estudio del TNT, los niveles de LDL no se asociaron con el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares mayores	No se modifica.
	Página 49, Comentario J16	Las clínicas de lípidos holandesas ya puntuan con 3 puntos un nivel de colesterol_LDL > 190, lo que hace que cualquier paciente con un LDL por encima de este valor ya pueda ser considerado como hipercolesterolemia familiar posible. Es por tanto esa cifra la que debe ser considerada como cifra de sospecha.	Ver respuesta al comentario 1 del primer revisor.	Se modifica la cifra de LDL a 230mg/dl (había un error), y se añade otra recomendación de consenso sobre la cifra de 190mg/dl de LDL o 290mg/dl de Colesterol total (ver cambios en el borrador de la guía).
	Página 49, Comentario J17	En nuestro país casi todas las comunicades recomiendan el test de las Duth Lipid Clinics.	Este es el test que recomendó en la edición del 2008 de la guía en el anexo 6 con una reseña a pie de página que dice: Modificado por la Red Temática en Investigación ISCIII de Hiperlipemias Genéticas en España del Ducth lipid Clinic Network diagnosis of FH. El test que recomienda la guía es el Dutch Lipid Clinic Network, como claramente se especifica en nota a pie de página. Cuando nos referíamos a este test nos estabamos refiriendo al MED-PED PROGRAM en el que participaron 34 paises y estuvo auspicado por la OMS. El Dutch MEDPED group describió un sistema de puntuación clínica a partir del cual se construyó una tabla de puntuación diagnóstica en la población holandesa. Esta tabla se nomina también como Ducth MED-PED. Nosotros le dimos este nombre, pero al trascribirlo a las recomendaciones se obvio el Dutch MED-PED. Esto se puede comprobar en la argumentación donde se identifica como como Dutch Lipid	Modificado en la recomendación y añadido "Dutch" a "MED-PED".

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
			Clinic Network o Dutch Med-ped. De todad formas, para evitar confusiones con los criterios MEDPED que utilizan niveles de CT y LDL, no hay problemas en utilizar solamente el nombre de Dutch Lipid Clinic Network.	
	Página 59, Comentario J19	Hay que reescribirlo para que quede claro que se está refiriendo a prevención primaría y NO a secundaria. Además, hay muchas personas en prevención primaria con un alto riesgo en las que no es conveniente esperar. Por tanto yo diría que en prevención primaria y riesgo moderado se puede esperar. En prevención primaria de riesgo alto se debe empezar.	Esto es una recomendación de consenso. De acuerdo a especificar que se trata de prevención primaria.	Se modifica.
	Página 63, Comentario J20	SI se acepta que bajar el colesterol con cualquier aproximación (ver mi comnetario 2 en archivo adjunto) se asocia con reducción en la tasa de eventos, no se puede ser tan categórico aquí. Yo diría que aunque los fitosteroles reducen la concentración plasmática de colesterol, se desconoce su efecto sobre las complicaciones cardiovasculares.	No es cierto que bajar el colesterol con cualquier fármaco o producto dietético se asocie con reducción de eventos. Esto no está demostrado. No hay evidencia científica que avale la utilización de estos productos para disminuir el riesgo CV. Por lo tanto, sería información equivocada para el clínico suponer que la reducción de colesterol con los fitosteroles conlleva asociada una dismnución de su riesgo CV.	No se modifica.
	Página 69, Comentario J23	¿Qué significa dosis bajas o moderadas? ¿En qué se sustenta esta recomendación? En pacientes con colesterol LDL muy alto (aunque no tengan HF) no es tolerable utilizar dosis bajas de estatinas, No existe actualmente ninguna guía que lo acepte. Creo que se deberían recomendar dosis moderadas (en algún sitio hay que hacer referencia a que es moderado y alto) salvo en aquellas circunstancias en que el colesterol-LDL sea tan alto (>190) en cuyo caso se deberían utilizar dosis altas de estatinas.	Los estudios en prevención primaria cuyas variables de resultado fueron morbi-mortalidad cardiovascular utilizaron dosis bajas-medias de estatinas. En esto se sustenta esta recomendación.	No se modifica.
	Página 69, Comentario J28	La frase confunde. Se debe decir claramente que la terapia intensiva ha demostrado reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares, de infarto, de ictus y de revascularización en comparación con la terapia a dosis más bajas y si se quiere indicar que sin embargo no reduce la mortalidad total. De la lectura de los dos primeros puntos parece deducirse que a dosis moderadas reducen la mortalidad pero que a dosis altas no, cosa que obviamente no es cierta..	Se ha modificado la frase y se ha puesto: "Sin embargo la terapia intensiva no ha demostrado un beneficio adicional en la supervivencia de los individuos con cardiopatia isquémica estable en comparación con dosis bajas-moderadas (167;178;179)".	Se modifica .

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 69, Comentario J30	En pacientes con ictus previo, las estatinas también educen la incidencia de un nuevo ictus y las complicacioens cardiovasculares (High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators*. NEJM agosto 2006). Se debe por tanto abrir una pestaña hacienda referencia a este hecho.	Faltaba por poner en la guía. Se ha añadido.	Se modifica.
	Página 69, Comentario J31	No estoy de acuerdo, La evidencia demuestra que la utilización de dosis altas se asocia a reducciones adicionales del riesgo que además son coste-efectivas (ver más adelante). Dado el elevado riesgo de un paciente en prevención secundaria la recomendación debería ser utilizar siempre dosis altas en esta población.	Creemos que queda bien argumentado porqué se hace esta recomendación. El balance riesgo-beneficio hace que seamos prudentes en esta recomendación. Además, no hay estudios con dosis inferiores, por ejemplo, atorvastatina 40 mg para conocer si son necesarias dosis más altas.	No se modifica.
	Página 69, Comentario J32	Obviamente no. Los fibratos apenas reducen el colesterol-LDL. De hecho, los estudios a los que se hace referencia se hicieron en poblaciones muy concretas, con HDL bajo y triglicéridos elevados. Incluso el beneficio en estos estudios solo se observó en el subgrupo con dislipemia aterógena. Por ello si existe intolerancia a las estatians actualmente solo puede recomendarse resinas o ezetimibe.	Los fibratos, aunque no reducen la mortalidad, si que han demostrado reducir la incidencia de infarto de miocardio. En las conclusiones de la revisión Cochrane 2015, aunque al excluir los ensayos de clofibrato, ya que su uso se suspendió en 2012 debido a problemas de seguridad, la clase restante de fibratos no fue eficaz para prevenir el resultado compuesto primario (CR 0,90; IC del 95%: 0,79 a 1,03; participantes = 10 320; estudios = 7; I 2 = 50%, efectos aleatorios). Sin embargo, sin los datos del clofibrato, los fibratos todavía fueron eficaces para prevenir el IM (CR 0,85; IC del 95%: 0,76 a 0,94; participantes = 8304; estudios = 6; I2 = 47%, efectos fijos). No hubo un aumento en los eventos adversos con los fibratos en comparación con el control. Los análisis de subgrupos mostraron que el efecto beneficioso de los fibratos sobre el resultado compuesto primario es consistente independientemente de la edad, el sexo y la diabetes mellitus. La ezetimiba no tiene ningún ensayo clínico donde haya demostrado en monoterapia reducir ninguna variables de morbimortalidad. Sin embargo, la recomendación de su utilización se ha extendido ampliamente, algo también difícil de comprender. En el momento actual, su utilización para la prevención cardiovascular, probablemente solo podría estar justificada como otro recurso más en caso de intolerancia o contraindicación a las estatinas.	No se modifica.
	Página 69, Comentario J33	SI no estamos hablando de objetivos de LDL no pueden plantearse aquí ¿Po qué 100 mg/dl?	Tiene razón. Se elimina la recomendación.	Se modifica.
	Página 76, Comentario J35	Yo no concluiría esto. Concluiría que no existen datos para estar a favor o en contra de esta opción. Este hecho es importante poque las posibilidades de que el paciente reciba estatinas ambulatoriamente son amyores si ha sido dado de alta con ellas	La redacción de esta recomendación fue muy difícil. No se realiza ningún cambio.	No se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Pagina 79, J36	Está demostrado que los pacietnes con EAP asintomátcia (un índice tobillo-brazo patológico) tienen un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares. Aunque no existe ningún estudio específicamente diseñado en esta población se puede asumir que al tratarse de pacietnes de alto riesgo deben recibir tratamiento con estatinas potentes.	Si no hay un estudio específicamente diseñado que lo demuestre, no se puede asumir tratar con estatinas pontentes.	No se modifica.
	Pagina 79, Comentario J37	"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". NO se en que se basa el dar estatinas a dosis moderdas y no altas en esta población de tan alto riesgo.	Se basa en la argumentación plasmada previamente.	No se modifica.
	Página 79, Comentario J39	La reducción intensiva en el meta-análisis del LAncet de 2010 en la tasa de eventos cardiovasculares es del 0,8% anual, lo que da un NNT de 125 anual lo que lo hace coste-efectivo.	¿Dónde se ha hecho un estudio de costo-efectividad en nuestro entorno epidemiológico? En la variable compuesta el riesgo del grupo menos intensivo fue del 7,9% y el del grupo más intensivo fue 7,1%. Efectivamento la RAR es del 0,8%. Esta reducción no es anual sino al final de periodo de estudio. Los autores calculan un NNT anual de 250, no 123. Una reducción que podríamos calificar de marginal. El NNT al final del periodo de estudio es de 125. No parece que se toma en consideracion el análisis de meta-regrasión hecho por los autores donde no encontraron una relación lineal entre el efecto de reducir el LDL y el log del RR. Sin embargo, se afirma con rotundidad que esta asociación lineal entre LDL y efecto en reducción de eventos CV es indiscutible.	Se corrigen los datos pero no se nidufuca ka recomenda ción.
	Pagina 82, Comentario 40	El NNT de eventos cardiovasculares dosis altas vs moderadas es de 125 anual, lo que lo convierte en coste-efectivo al precio actual de las estatinas en nuestro país. El que no reduzcan la mortalidad no modifica la conclusión previa. La tasa de efectos adversos es desdeñable dado que son generalmente leves y reversibles. NO tiene ningún sentido, por tanto, que nos posicionemos como la única guía de manejo de dislipemias que no recomienda estatinas a dosis altas en pacientes en prevención secundaria.	Se han revisado los RR y NNT de este comentario. Está corregido en el apartado anterior.	
	Página 83, Comentario 41	Ver comentario 3 del archivo adjunto. Si se decide poner por razones económicas se puede aceptar pero no porque no dispongan de estudiios.	No hay ninguna razón económica que haya influído en la toma de esta decisión Este grupo no ha hecho ningún estudio de costo-efectividad que pudiera sustentar una recomendación basada en criterios de eficiencia. Nuestra recomendación está suficientemente argumentada y claramente explicadas cuáles son las razones para optar por esta recomendación.	

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 83, Comentario 42	Como he comentado el NNT es favorable a la utilización de dosis altas. No existe ninguna guía que no recomiende dosis altas en esta población de acuerdo a los datos disponibles.	El grupo ha considerado que el riesgo-beneficio de la utilización de dosis moderadas frente a altas es favorable a la utilización de las primeras. Además, no hay estudios con dosis intermedias que hubiera sido desaeable para conocer si existe alguna diferencia entre estas dosis y las más intensivas. Esto podría haber ahorrado someter al paciente a dosis superiores con mayor riesgo de efectos adversos a largo plazo. La adherencia al tratamiento con estatinas, según el meta-análisis de Naderi (Adherence to Drugs That Prevent Cardiovascular Disease: Meta-analysis on 376,162 Patients. The American Journal of Medicine (2012) 125, 882-887) es solo de un 57% en prevención primaria y un 76% en prevención secundaria. En ello también tiene que ver los efectos secundarios de las estatinas, sobre todo musculares, que aparecen hasta en el 20% de los pacientes en tto con estatinas. No se puede afirmar tan rotundamente que los efectos de la estatinas no son de consideración , cuando hay estudios que han encontrado, además de los ya mencionados en nuestra guía una posible relación entre el tto con estatinas y el riesgo de cataratas (Hippisley-Cox J.Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based chohort study using the QResearch database. BMJ 2010, 340; 7758). El estudio HOPE-3 con rosuvastatina ha confirmado que este riesgo existe, ya que en este grupo hubo un mayor número de intervenciones de cataratas que el grupo placebo.	
	Página 115, Comentario 51	A pesar de que hay que discutir el IMPROVE IT y de sus resultados favorables estoy de acuerdo con esta afirmación pero basada en su nula coste-efectividad. Sin embargo, cuando a pesar del tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas las cifras de colesterol-LDL sean muy altas (de nuevo 190 mg/dL) se debe recomendar tratamiento con resinas o ezetimibe para reducir más el colesterol dado que a esos niveles de LDL, la reducción absoluta de colesterol-LDL obtenida es importante y el beneficio puede superar los inconveneintes (fundamentalmente económicos).	El IMPROVE-IT tiene problemas metodológicos comentados anteriormente.. Hay que tener en cuenta que el IMPROVE-IT se realiza con pacientes con síndrome coronario agudo, por lo que no es extrapolable a todos los pacientes en prevención secundaria. Respecto a la eficacia de la ezetimiba en adición a la simvastatina una pequeña reseña: el IMPROVE-IT. En este estudio 2742 pacientes en el grupo de simvastatina y 2572 pacientes del grupo simvastatina/ezetimibe tuvieron algún evento de la variable principal, es decir, la tasa de riesgo del grupo control para la variable principal fue de 34,7% frente a una tasa del grupo de intervención del 32,7%. Por lo tanto, una reducción del riesgo absoluto del 2%. Como se puede comprobar, tomando como referencia el grupo de pacientes que van a sufrir un evento en el grupo placebo (simvastatina), el 93,8% de los pacientes que van a sufrir un evento en el grupo de simvas/ezetimibe lo van a sufrir a pesar de este tratamiento, y a pesar de que se obtuvo un c-LDL medio a lo largo del estudio de 53, mg/dl.	Se ha añadido el IMPROVE-IT, pero la recomendación no se modifica.
	Página 119, Comentario 53	Como comenté en prevención primaria la utilización de dosis altas o bajas depoende del nivel basal de colesterol-LDL.	El tratamiento en prevención primaria debería basarse en el riesgo cardiovascular o coronario del paciente y no en los niveles basales de LDL. Está demostrado que la asociación entre colesterol y riesgo cardiovascular es diferente dependiendo de la población que se estudie y por eso es importante utilizar una función de riesgo para el cálculo de riesgo que esté validada en la población en la que se vaya a actuar.	

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 121, Comentario J55	Actualmente se acepta que este tratamiento pueda ser usado si los triglicéridos están altos y el colesterol-HDl bajo (ambas cosas a la vez) pero si no hay dislipemia aterógena lo que debe sustituior a las estatinas es el ezetimibe o las reinas	IMPROVE IT incluye a diabéticos pero con síndrome coronario agudo. Se ha especificado en la recomendación que se trata de prevención primaria.	Se modifica la recomendación.
	Página 121, Comentario J56	Insisto que no, de hecho en el IMPROVE IT los únicos que se beneficiaron fueron los diabéticos pero sin ser coste-efectivo	Diabéticos con síndrome coronario agudo, no en prevención primaria.	
	Página 158, Comentario J59	Los puntos del primer apartado no son exactamente así. Revisarlo porque es uno u otro para dar puntos.	De acuerdo.	Se modifica
REVISOR 3	Página 45, Comentarios MAB4 Y 5.	Están repetidas. Me imagino que una será para pacientes de prevención primaria y otra para prevención secundaria	Sí. Se modifica.	Se modifica.
	Página 64, Comentario MAB7	La GPC del NICE 2014 recomienda el tratmiento con atorvastina 20 mg diarios en personas sin evento previo con un riesgo ≥10% calculado utilizando QRISK2. la GPC de la AHA recomienda utilizar estatinas de intensidad moderada (reducción LDL entre el 30-50%) o alta (reducción LDL >50%) en pacientes sin eventos CV previos ni diabetes en pacientes que son de riesgo alto según su herramienta de cálculo de RCV.	Cierto, pero la guía base que se utilizó para la elaboración de esta guía fue la versión anterior de la Guía de NICE, y no la de 2014.	No se modifica.
	Página 64, Comentario MBA8	En el MA hay mucha mezcla de EC: prevención primaria y secundaria; se compara estatinas a cualquier dosis frente a placebo o dosis bajas de estatina. Por lo que es difícil sacar conclusiones.	Se podría añadir también este comentario, pero no se ha hecho por no alargar más el texto.	No se modifica.
	Página 66, Comentario MAB9	La consideración de bajo riesgo que utilizan en el MA no sabemos si es equivalente al que procede de aplicar el SCORE o REGICOR. En el MA utilizan un modelo de predicción que clasifica a los pacientes en categorías según el riesgo de eventos cardiovasculares graves a 5 años: primer IAM no mortal, mortalidad coronaria, ictus o revascularización coronaria. Los autores consideran de bajo riesgo aquello sujetos con menos de un 10% de eventos vasculares mayores en 5 años. Un 17% de los pacientes incluidos en este subgrupo tienen antecedentes de enfermedad cardiovascular.	Todo cierto, pero no incluído por no alargar la argumentación, pero se podría incluir.	No se modifica.
	Página 66, Comentario MAB10	Este MA es difícil de interpretar: el nº de eventos en los subgrupos de menor riesgo es reducido y los resultados obtenidos no son congruentes con el conocimiento actual ya que los pacientes de menor riesgo obtienen mayor beneficio que los de alto riesgo.	De nuevo de acuerdo, por eso no se ha considerado en las recomendaciones su s conclusiones.	No se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 67, Comentario MAB11	Teniendo en cuenta el debate anterior sobre la redución de mortalidad total no creo que se pueda afirmar que las estatina reducen el riesgo de mortalida total de forma tan categórica .	Quizás debiéramos indicar que se ha demostrado en pacientes de alto riesgo, lo que ocurre es que basándonos el meta-análisis de la Cochrane se ha obtenido esta conclusión. El meta-análisis de Ray diseñado con este objetivo de mortalidad total no encontró diferencias en el tratamiento con estatinas comparado con placebo. Propuesta: El tratamiento con estatinas en prevención primaria reduce el riesgo de eventos coronarios, eventos cardiovasculares y revascularizaciones, también reduce el riesgo de ictus, aunque en menor magnitud que los eventos coronarios y podría reducir el riesgo de mortalidad total, sin embargo para esto último los datos con contradictorios.	Se modifica.
	Página 67, Comentario MAB12	Unos de los aspectos importantes a tener en cuenta a la hora de hacer las recomendaciones es la validez externa de los EC de eficacia de estatinas. Tal y como se comenta en la introducción la incidencia de eventos CV en los países en los que se han hecho los EC es superior a la de España y por otro lado son pacientes con dislipemia y otros FRCV. Creo que el comentario que se hace en la página 25 es muy acertado y que debería hacerse referencia a este tema en este apartado "Hay que subrayar que la práctica totalidad de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de prevención primaria se han efectuado sobre grupos de personas con un RCV mayor que el de las personas del estado español. En consecuencia, los beneficios esperables de una intervención serán menores que los observados por los estudios de referencia. Por ello, en España el número de pacientes que habría que tratar para prevenir un evento cardiovascular (NNT) será mayor que el calculado en los países en los que se han efectuado dichos estudios de prevención en los que, como ya se ha señalado, el RCV es mayor."	De acuerdo	
	Página 68, Comentario MAB13	¿De dónde sale esta recomendación? No se ha hecho mención en el capítulo a estos pacientes.	Tiene razón. Esto estaba basado en un estudio en la que se utilizaban diferente cortes que comparaban la sensibilidad y espcificidad para el diagnóstico de la HF (se explica en los comentarios anteriores). Se ha incorporado el estudio de Cilveira.	Se modifica.
	Página 69, Comentario MAB14	Hay 3 EC que comparan dosis intensivas de estatina frente a dosis bajas-moderadas. Falta el SEARCH: Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010; 376: 1658–1669.	Se ha eliminado la parte que se había añadido de la versión de la GPC base de Osakidetza de 2008, porque se repetía con las preguntas sí actualizadas. De hecho, el estudio SEARCH ya aparece más adelante, en la página 76… Se han añadido las referencias (ver página 76: "También se ha publicado un metaanálisis (197) que incluye los tres principales ECA que comparan distintas dosis de estatinas en pacientes con enfermedad cardiovascular estable (IDEAL, TNT, SEARCH)").	Se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 69, Comentario MAB15	Actualmente la GPC del NICE 2014 recomienda tratamiento con atorvastatina de 80 mg y la de la AHA 2013 recomienda utilizar estatinas de intensidad alta (estatinas utilizadas a la dosis que reduzca el LDL ≥50% de su valor antes del tratamiento). Las GPC del NICE y de la AHA se diferencian en qué consideran terapia de estatinas de alta intensidad: para el NICE es que reduzca ≥ 40% los valores de LDL respecto a no tratamiento y para la AHA esta reducción debería ser del 50%. Ambas GPC consideran la posibilidad de utilizar dosis más bajas en casos de riesgo de interacciones, pacientes con alto riesgo de efectos adversos o por la preferencia del paciente.	Lo sabemos, pero al elaborar la guía se tuvo en cuenta la versión anterior como guía base. Ahora no se pueden realizar estos cambios.	Consenso
	Página 70, Comentario MAB16	El problema que tienen los MA del CTT es que mezclan prevención primaria y secundaria y tienen una elevada heterogenicidad por lo que, aunque son muy utilizados, es difícil sacar conclusiones adecuadas de ellos. La GPC del NICE 2014 realiza un MA de los EC de prevención secundaria (tablas 43 y 44 de la guía completa) y dan resultados por evento. Aunque no incluyen solamente los pacientes coronarios que plantea la pregunta (incluyen el SPARCL, realizado en pacientes con icuts no cardioembólico sin evento coronario previo) creo que es una mejor aproximación a la pregunta planteada que el CTT.	Estamos de acuerdo.	No se modifica.
	Página 70, Comentario MAB17	Falta incluir los datos del SEARCH. Ver documento adjunto	Ya se ha contestado en el Comentario MAB42.	
	Página 70, Comentario MAB18	Los datos agregados de los tres ensayos muestran que la terapia intensiva reduce el riesgo de eventos no mortales, fundamentalmente de infarto de miocardio (RR 0.80, IC95% [0.73-0.87]), RAR 1.25% (IC 95%, [0.72-1.77]) y en menor medida de ictus (RR 0.85, IC95% [0.76-0.97]), RAR 0.58%, IC 95% [0.17-0.98]). En cuanto a la mortalidad, los datos disponibles hasta el momento no muestran que las dosis altas de estatinas en comparación con las moderadas reduzcan ni la mortalidad total ni la cardiovascular. Spector R, Snapinn SM. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose. Pharmacology 2011; 87: 63–69. High dose versus standard dose statins in stable coronary heart disease. Ther Initiat Evid Based Drug Ther, http://ti.ubc.ca/TherapeuticsLetter (2012) No hay ensayos que comparen directamente dosis altas de estatinas entre sí en cuanto a la reducción de	De acuerdo.	Se modifica

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
		eventos cardiovasculares. Igualmente se desconoce el beneficio adicional que tendría tratar con dosis altas de estatinas frente a dosis de simvastatina 40 mg o atorvastatina 40 mg RICARDO: De acuerdo.		
	Página 71, Comentario MAB23	Teniendo en cuenta que los efectos adversos de las estatinas son dosis dependientes, creo que para sería importante incluir no sólo el beneficio añadido, en cuanto a reducción de eventos, de utilizar dosis altas frente a las bajas-moderadas, si no que también en cuanto a incremento de riesgo que esto supone. En este sentido hay varios metaanálisis que estudian esta cuestión y que muestran que se incrementa el riesgo de abandono por efectos adversos, elevaciones de transaminasas y de CK > 10 veces el límite superior de la normalidad.	Esto se habla más adelante en efectos adversos estatinas	
	Página 71, Comentario MAB24	Creo que habría que incluir un apartado con la evidencia de los omega 3 en prevención secundaria. Se han publicado diferentes RS que revisan esta cuestión.	Se hizo una revisión sobre el tema que aparece en la guía. Lo que se ha hecho ha sido eliminar esta pregunta que había sido obtenida de la versión de la GPC de Osakidetza	Se modifica.
	Página 72, Comentario MAB25	En comparación con dosis moderadas, las dosis altas de estatina reducen el riesgo de eventos no mortales, fundamentalmente de infarto de miocardio (RR 0.80, IC95% [0.73-0.87]), RAR 1.25% (IC 95%, [0.72-1.77]) y en menor medida de ictus (RR 0.85, IC95% [0.76-0.97]), RAR 0.58%, IC 95% [0.17-0.98]). En cuanto a la mortalidad, los datos disponibles hasta el momento no muestran que las dosis altas de estatinas en comparación con las moderadas reduzcan ni la mortalidad total ni la cardiovascular. Por el contrario la terapia intensiva estuvo asociada a una mayor incidencia de efectos adversos y un mayor porcentaje de abandonos por éstos.	Ver respuesta al comentario previo (MAB24)-	No se modifica
	Página 73, Comentarios MAB27	Creo que en este momento esta recomendación debería cambiar y recomendar la utilización de atorvastatina 80 mg o de dosis moderadas . Seleccionando unas u otras en función del paciente, de manera que se prioricen las dosis moderadas en pacientes con alto riesgo de efectos adversos (especialmente pacientes mayores de 75 años), pacientes con medicación concomitante con riesgo de	Ver respuesta al comentario previo (MAB24)-	No se modifica

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
		interacciones o por la preferencia del paciente.		
	Página 73, Comentario MAB28	Ninguna de estas tres son opciones válidas para pacientes en prevención secundaria.	Se ha eliminado esta parte, porque era de la versión de 2008 y no hacía falta ponerla aquí, ya que en la actualización que se ha realizado ya se habla de las dosis a utilizar de estatinas en prevención secundaria y de qué tratamiento utilizar si no se pueden usar estatinas.	
	Página 75, Comentario MAB29	En algún sitio habría que hablar de Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en individuos que han tenido un evento cerebrovascular y a qué dosis Habría que comentar el SPARCL y los MA que se basan fundamentalmente en el SPARCL y un subgrupo de pacientes del HPS.	Está respondida en el tratamiento en prevención secundaria.	
	Página 76, Comentario MAB30	Más que cuándo la pregunta sería ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en individuos con enfermedad arterial periférica?	En la pregunta lleva implícita la conveniencia de tratar a estos pacientes.	
	Pagína 76, Comentario MAB31	Como criterio de inclusión en el HPS en cuanto a los pacientes con EAP era que los pacientes tuvieran clauicación intermitente o que habían sufrido procedimientos de revascularización arterial periférica, amputación o reparación de un aneurism	De acuerdo.	Se modifica.
	Paágina 77, Comentario MAB32	Si no estoy equivocada la intervención arterial periférica o angioplastia, amputación más que comorbilidades forman parte de los criterios que tienen que cumplir los pacientes con EAP para ser incluidos en el ensayo. Las comorbilidades serían diabetes, cardiopatía isquémica, ictus Por lo que sería mejor poner algo así como pacientes con claudicación intermitente o revascularización y comorbilidades asociadas (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o diabetes).	De acuerdo.	Se modifica.
	Paágina 77, Comentario MAB33	Simvastatina 40 mg o si no estatinas a dosis moderadas.	De acuerdo.	Se modifica.
	Paágina 77, Comentario MAB32	La única que lo ha demostrado es la simvastatina de 40 mg. Del EC de la atorvastatina no se puede concluir esto.	De acuerdo.	Se modifica.
	Paágina 77, Comentario MAB34	Claudicación intermitente o revascularización	De acuerdo.	Se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Paágina 77, Comentario MAB35	La única que lo ha demostrado es la simvastatina de 40 mg. Del EC de la atorvastatina no se puede concluir esto.	De acuerdo.	Se modifica.
	Página 77, Comentario MAB39	El mismo comentario de antes	De acuerdo.	Se modifica.
	Página 77, Comentario MAB40	La GPC NICE 2014 no recomienda esto.	Ya respondido previamente (la GPC base es la versión anterior de la guía).	No se modifica.
	Página 81, Comentario 41	Seguramente es muy raro que se de pero…¿incluso si el LDL está por debajo de 100mg/dl?	En los estudios en prevención secundaria con estatinas se ha obtenido beneficio incluso en pacientes con niveles iniciales de c-LDL inferiores. En el TNT el nivel medio de LDL basal fue 98 mg/d (+ 18). La respuesta es sí.	
	Página 81, Comentario 42	Estando de acuerdo con lo que se ha comentado anteriormente creo que se debería dejar al mismo nivel las dosis altas y las moderadas ya que, aunque el beneficio es pequeño va a haber pacientes que sí se beneficien. La selección de una u otra intensidad debería ser en función de las características del paciente, priorizando las dosis moderadas en pacientes con alto riesgo de efectos adversos (especialmente pacientes mayores de 75 años), pacientes con medicación concomitante que tenga riesgo de interacciones o por la preferencia del paciente.	Nosotros argumentamos porqué nos inclinamos por la utilización de dosis moderadas.	
	Página 82, Comentario MBA44	El estudio AURORA no es prevención secundaria	En este estudio el 40% de los pacientes tenían enfermedad CV. No es un estudio de prevención secundaria porque el criterio de inclusión fue pacientes con enfermedad renal avanzada y que hubieran sido tratados con hemodialisis o hemofltración al menos 3 meses.	
	Página 83, Comentario MAB45	No creo que se deba contar aquí. No es un EC de prevención secundaria	Es un estudio que mezcla pacientes en prevención primaria y secundaria.	
	Página 84, Comentario MAB46	No es un EC de prevención secundaria. Ni los pacientes con ERC tienen un riesgo de evento tan alto como los pacientes que han tenido un infarto.	Efectivamene no es un estudio en prevención secundaria. Solo el 15% tieen enfermedad cardiovascular. Se añade.	
	Página 85, Comentario MAB50	Ahora con el IMPROVE-IT sí que lo hay.	Creo que sigue sin haberla. MANDA RICARDO PARA INCLUIR.	
	Página 85, Comentario MAB51	Gemfibrocilo	Si. Estudio VA-HIT.	
	Pagina 95, Comentario MAB52	¿No será 65 años? La edad media en el MA era de 73 y en el PROSPER de 75 y en los pacientes de prevención primaria no salió significativo. No creo que con esta población se pueda concluir que en mayores de 75 las estatinas reducen eventos y menos cuando no se dispone de información	Sí.	

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
		fiable en mayores de 80 años.El PROSPER recluta hasta los 82 años.		
	Página 96, Comentairo MAB53	¿Hasta cualquier edad? No tenemos información de eficacia y seguridad en mayores de 80 años.	No sabemos.	
	Pagína 97, Comentario MAB55	A dosis moderadas	De acuerdo.	
	Pagina 99, Comentairo MAB56	No se entiende. Es una opinión: En principio si la indicación fue la adecuada y el paciente no presenta efectos adversos se podría mantener la medicación. Valorar la interreupción en casos de indicación no adecuada, problemas de seguridad, decisión del paciente o pobre pronostico vital.	Se podría añadir algo así, pero en principio el grupo considera no cambiarlo.	
	Página 104, Comentario MAB57	Esto me parece que debería ir en el capìtulo 9.	De acuerdo.	
	Página 107, Comentario MAB58	Contar también los resultados del HPS2-THRIVE en pacientes de prevención secundaria realizado con niacina+laropiprant que también estaba pensado para subir niveles de HDL. Los resultados del estudio HPS2-THRIVE indican que el uso de Tredaptive® junto con una estatina, no aporta beneficio adicional en la prevención de acontecimientos cardiovasculares mayores respecto al uso de una estatina sola.	De acuerdo.	
	Página 108, Comentario MAB61	En el HPS2-THRIVE se vió que este aumento no se traducía en una mayor reducción de eventos cardiovasculares y si a un incremento de reacciones adversas graves (hemorragias, debilidad muscular, infecciones, diabetes mellitus)	Creo que los resultados de este estudio habría que comentarlos,.	
	Página 111, Comentario MAB62	Esta revisión se realizó nates de que se publicaran los datos del IMPROVE-IT, HPS2-THRIVE y los MA con omega 3 añadidos a terapia habitual (estatinas). En este momento no parece que aporte información relevante.	Se ha mantenido.	

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Pagina 112, Comentario MAB63	Esta RS se realizó antes de publicarse el IMPROVE-IT	IMPROVE IT: El estudio IMPROVE-IT, que incluyó 18.144 pacientes ingresados por un síndrome coronario agudo en los 10 días previos, estudió si la adicion de ezetimiba a simvastatina reducía eventos cardiovasculares. El 70% de los pacientes habían sido sometidos a una angioplastia percutánea y la duración del estudio fue de 7 años. Los pacientes fueron asignados a simvastatina 40mg/ezetimiba 10mg frente a simvastatina 40 mg. Se obtuvo una reducción de la variable principal combinada (mortalidad cardiovascular, eventos coronarios mayores o ictus no fatal) en el grupo simvastatina/ezetimiba en comparacion a simvastatina sola (HR 0,936; IC95% 0,89-0,99), aunque rozando la significación estadística. Esta reducción se obtuvo principalmente por la reducción de infarto no fatal e ictus no fatal. No se obtuvieron diferencias ni en mortalidad total ni en mortalidad cardiovascular entre los dos grupos (ezetimiba vs placebo). Los cambios en el protocolo, las deficiencias en el análisis estadístico, el significado clínico cuestionable de las diferencias observadas entre los dos tratamientos, ponen en entredicho los resultados de este ensayo clínico.	
	Pagina 112, Comentario MAB64	Posteriormente se publicó el HPS2-THRIVE	Se suspendió por efectos secundarios.	No se modifica.
	Página 118, Comentario MAB65	Esto no pega aquí. Las recomendaciones de esta pregunta tienen que responder a la pregunta de cuando iniciar el tratamiento.	Se discutió este punto y en su día se decidió presentar así	No se modifica.
	Pagina 119, Comentario MAB66 y MAB67	Creo que habría que contar el FIELD. Es la evidencia de mejor calidad que contesta a la pregunta que se plantea, ya que es el único EC realizado en pacientes diabéticos mayoritariamente sin evento previo y con variables de morbimortalidad. Es probablemente más relevante para la pregunta que el MA de Saha, ya que este mezcla pacientes con y sin evento previo.	De acuerdo.	Se modifica.
REVISOR 4	Pagina 31, Comentario REL5	En Julio 2014 NICE publicó unas nuevas guias que actualizaron en Enero 2015 https://www.nice.org.uk/guidance/cg181	Sí, pero cuando se realizó esta guía se partió de la versión anterior… Ahora no podemos modificarlo, salvo ponerlo en la metodología de la guía.	No se modifica.
	Pagina 37, Comentario REL7	Para ser consistente con el apartado anterior, creo que se debería incluir registrar el peso y la talla para calcular el IMC.	De acuerdo.	Se modifica.
	Pagina 43, Comentario REL8	¿Por qué sólo en las personas que tienen un riesgo entre 10 y 15%? Por otra parte, esta recomendación no tendrá ninguna implicación práctica a nivel clínico ya que en estas personas con riesgo moderado ya se considera valorar el tto farmacológico. Podría tener implicaicones en personas con riesgo bajo que podrían pasar a riesgo moderado y así ser consideradas como potenciales candidatas a tto farmacológico.	De acuerdo. Se modifica la recomendación.	Se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 46, Comentario REL13	Además del gen del receptor de LDL, también puede estar causada por mutaciones en el gen APOB y PCSK9	De acuerdo. Se añade.	Se modifica.
	Página 47, Comentario REL14	En la página 34 la guía menciona el umbral de 320!!!! NICE menciona 290 mg/dL (7,5 mmol/L)	De acuerdo. Se añade.	Se modifica.
	Página 47, Comentario REL15	Creo que hay que homogeneizar esta cifra en la guía: - Pagina 34: 320 - Página 47: 310 - Pagina 48: 360/340	Hecho.	Se modifica.
	Página 56, Comentario REL17	La guía no está dirigida a la hipercolesterolemia en la infancia.	No, pero se está hablando de prevención, por lo tanto nos parece pertinente (la prevención debería empezar desde la infancia).	No se modifica.
	Página 65, Comentario REL21	La nueva guía NICE recomiendan Atorvastatina 20 mg	Sí, pero cuando se realizó esta guía se partió de la versión anterior… Ahora no podemos modificarlo, salvo ponerlo en la metodología de la guía.	No se modifica.
	Página 68, Comentario REL22	Se definen las dosis bajas-moderadas de las diferentes estatinas? Se recomienda alguna en particular? SINVA NO TENÍA ESTUDIOS Y POR ESO NO SE ESPECIFICARON	Están puestas en prevención secundaria.	
	Página 62, Comentario REL23	Las nuevas guias del NICE (atorva 80) y las guias AHA/ACC recomiendan dosis elevadas de estatinas en este subgrupo de pacientes.	Estamos de acuerdo, pero ya se ha comentado que no fue la versión que se utilizó como guía base para este trabajo. De todas formas, esta parte se ha eliminado porque se había obtenido de la GPC de Osakidetza utilizada como base, y más adelante ya se habla de ello.	No se modifica.
	Pagina 62, Comentario REL24	Esta recomendación es inconsistente con la que se menciona en prevención primaria en la que no se definen objetivos porque no ha habido ensayos clínicos que los analizen. En prevención secundaria tampoco existen este tipo de ensayos clínicos. Por lo tanto, parece contradictorio que en esta situación sí que se marque un objetivo terapéutico.	Tiene razón. Se elimina la recomendación. De hecho, esta parte se ha eliminado de la guía (como se ha comentado en el comentario anterior).	Se modifica.
	Página 81, Comentario REL27	No acabo de entender la diferencia entre prevención secundaria (dosis moderada) y SCA (dosis intensiva). Durante cuanto tiempo tras un SCA se deben utilizar dosis intensivas antes de pasar a dosis moderadas?	No se sabe durante cuánto tiempo se debe utilizar la dosis intensiva. Por eso no se pone.	
	Página 108, Comentario REL33	No hay evidencia de que los fármacos disminuyen la incidencia de eventos CV independientemente del riesgo CV. Hay estudios genéticos que cuestionan la relación causal entre niveles de HDL y la cardiopatía isquémica: Lancet. 2012 Aug 11;380(9841):572-80..	De acuerdo, pero se trata de una pregunta que se ha obtenido de la GPC utilizada como base y no se ha actualizado.	No se modifica.
	Página 110, Comentario REL34	Alguna recomendación sobre el tratamiento. Si el riesgo es moderado o alto se deben tratar con estatinas aislada? O con fibratos aislados?	No se especifica qué tratamiento, se presupone que estatina.	No se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 118, Comentario REL37	No se diferencia entre aquellos pacientes con DM de larga evolución y la utilización de estatinas a dosis intensivas en este subgrupo como se establecía en las guías anteriores?? No todos los pacientes con DM son iguales, y el tiempo de evolución y el mal control pueden ser factores que aumenten el riesgo CV	Se hizo una consulta al grupo de REGICOR. La respuesta fue que en el análisis hecho a los 15 años de la cohorte que ellos utilizaron los pacientes de larga evolución seguían teniendo menos riesgo que los pacientes con antecedentes de enfermedad CV.	No se modifica.
	Pagina 121, Comentario REL38	La nueva guía NICE recomiendo cada 12 semanas.	Ya se ha comentando que se ha utilizado como base la versión anterior de la guía.	No se modifica.
	Pagina 121, Comentario REL39	La NICE cada año.	Ya se ha comentando que se ha utilizado como base la versión anterior de la guía.	No se modifica.
	Página 126, Comentario REL41	OJO con este indicador. Puede haber pacientes a los que se ha indicado correctamente la estatina por riesgo >15%. Con el fco se reducen los niveles de colesterol y el riesgo baja pero el paciente continua con tto con estatina con riesgo inferior a 15%. Se debería considerar pacientes con NUEVA prescripción de estatina"""	De acuerdo	Se modifica.
	Página 129, Comentario REL44	En una publicación reciente hemos evaluado la mejora en la capacidad predictiva al incluir el ITB en la función REGICOR (Velescu et al. Atherosclerosis 2015)	Se va a añadir el estudio, pero no se va a modificar la recomendación. Se añade "En una publicación reciente se ha evaluado la mejora en la capacidad predictiva al incluir el ITB en la función REGICOR (Velescu et al. Atherosclerosis 2015)".	Se añade un comentario al respecto.
REVISOR 5	Página 11, Comentario FUO9	Que es un c-Ldl normal? Tanto aquí como en el apartado 9 se cae en la contradiccion de no definir que es la normalidad en las cifras de col total o ldl y emplear el concepto no definido en algunas situaciones. Aunque se entiende la pregunta se podría obviar el tema suprimiendo el "…y con c-ldl normal"	De acuerdo. Se elimina el c-LDL normal.	Se modifica.
	Página 18, Comentario FUO14	Porque no poner el mismo concepto en ambas recomendaciones (esta y la anterior)en cuanto a los FRCV. Lo comento también en la pag 68.	De acuerdo. Se ha puesto en ambas lo que aparece en la primera recomendación.	Se modifica.
	Página 18, Comentario FUO15	Para mi traslada idea de ocasional, lo suprimiría.	De acuerdo.	Se modifica.
	Página 19, Comentario FUO16	Falta que sean bajas .Sustituiria aisladas por bajas o algo asi	De acuerdo.	Se modifica.
	Página 35, Comentario FUO21	Faltaría el tabaco como uno de los factores que también se incluyen en el calculo de riesgo, y en vez de glucemia debería decir "Diabetes "o "historia de Diabetes", ser DM o no ,que es lo que realmente se maneja. Cuando incluimos la TA no quiere decir ser hipertenso o no,sino la cifra cauntificada mientras que en el ámbito glucémico lo que maneja la formula es ser o no ser diabético	De acuerdo.	Se modifica.
	Página 37, Comentario FUO24	no creo que deba decir glucemia basal sino ser diabético o no. Puede un diabético tener la glucemia basal controlada y no por ello deja de estar aumentado su RC frente a otro paciente con la misma glucemia basal pero que no es DM. Yo pondría"…y sistólica, diabetes, colesterol total (CT),…"	De acuerdo.	Se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
		En otra parte de la guía se emplea “historia de diabetes “ cuando se refiere estos FRCV y también estaría bien.		
	Página 40, Comentario FUO25	Posiblemente pocos lectores entiendan el concepto.Valorar si dejarlo como esta pensando en lectores con mas conocimiento de estadística, o explicarlo para el resto.	en todo caso explicarlo en otro apartado como anexo, Yo no lo explicaría aquí.	No se modifica.
	Página 75, Comentario FUO60	Las recomendaciones responden a la pregunta de modo directo, pero esta lo hace al revés, diciendo cuando no esta recomendado hacer algo que se pregunta.No mantiena coherencia formal. Ver pregunta anterior. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo? --Se recomienda que, con independencia de las cifras basales de colesterol total y c-LDL, en los individuos que son dados de alta tras un síndrome coronario agudo se inicie el tratamiento con estatinas…. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con accidente cerebrovascular agudo? -.Se sugiere no considerar la opción…. Me parece debería ser algo asi, en afirmación.: Se recomienda iniciar el tto con estatinas una vez pasadas, al menos, dos semanas tras sufrir un ACV isquémico o AIT.	Fue una recomendación difícil de redactar. Se le ha dado muchas vueltas y esta fue la redacción final que se propuso. No se va a cambiar.	No se modifica.
	Página 81, Comentario FUO69	Aquí pondria como ejemplo aleccionador las estatinas recomendadas y las dosis citadas en el final del párrafo anterior de Evidencia científica simvastatina 40 mg, atorvastatina 10-20 mg o pravastatina 40 mg	No se han puesto porque en la siguiente recomendación ya se dice que se utilicen dosis moderadas.	No se modifica.
	Página 95, Comentario FUO92	¿sera niveles intemedios?	De acuerdo.	Se modifica.
	Página 96, Comentario FUO96	deja abierta la cuantificación, el ser >74 años es ya un factor de riesgo, si además es hipertenso o dm….o si fuma….???? Varon 74 años Fumador Hta con cifras controladas138/84 Col T 200 Chdl 65 REGICOR 9%	Sí. No se puede hacer otra cosa…	Np se modifica.
	Página 106, Comentario FUO102	¿no se puede recomendar estatina? Si consigue reducir pancreatitis y los fibratos no¿?	El problema está en que se trataba de estatinas en pacientes con niveles de TG bajos (por debajo de 200), por lo que no se ha querido especificar en la recomendación.	No se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
	Página 115, Comentario FUO118	¿eltratamieno con estatinas no debería ir precedido de medidas no farmacolgicas? En la pag 68 en el tratamiento en prev primaria se dice : . El inicio de tratamiento debe realizarse tras intervención sobre otros factores de riesgo cardiovascular (obesidad, HTA, tabaquismo).	De acuerdo. Modificado.	Se modifica.
	Página 125, Comentario FUO121	No la hemos definido.como se va a cuantificar . Los parámetros puestos por el laboratorio, además de que se propone su eliminación de los resultados de las analiticas, son 200 en algunos labs de osakidetza y 240 en otros (Cruces)	Revisando el indicador, se ha modificado la definición del mismo. Se trata de que se calcule el REGICOR en todos los hombres mayores de 40 y en mujeres mayores de 45 años.	
	Comentarios anexos			
	Página 137, Comentarios FUO128, FUO129 y FUO130	"Añadiría al final de la frase algo parecido a lo comentado en el punto 3 sobre el contenido en sodio de las verduras cocidas … Se aconseja colar en abundante agua para retirar la sal añadida…" "Algo parecido al anterior. En http://www.sennutricion.org/media/Docs_Consenso/Sodium_intake_for_adults_and_children-FAO_2012.pdf La diferencia de sodio es muy importante.Por ejemplo: Peas Raw, boiled in unsalted wáter:Trace Canned, re-heated, drained:250 mg/100gr" Importante comentario que yo añadiría de algún modo a casi todo lo anterior,	De acuerdo. Modificado.	
	Página 147	Diversas actualizaciones de precios	De acuerdo con las actualizaciones de precios.	
	Página 149, Comentario FUO153	En pagina 35 dice cada 4 años recalcular el RC	Se ha corregido en el algoritmo y se ha puesto cada 4 años.	Se modifica.
	Página 149, Comentario FUO154	tras intentar reducir el RC con los cambios de estilo de vida (6 meses según pag 58) --según el nuevo RC se decidirá : Luego, después del cajón de cambios de estilo de vida (que incluya a RC 10-14.9% y RC >15%) nuevamente debería volverse a dividir en 3 o 4 flechas (según se organice con un posible nuevo paso dentro del 10-14.9 según sea o no DM) porque se pueden dar 4 situaciones - si <10 reevaluar en 4 años - si 10-14.9% considerar tto - si DM y 10-14.9% iniciar tto -si >15% iniciar tto Pero básicamente la idea es dar un tiempo a intentar reducir el riesgo con medidas no farmacológicas antes de iniciar tto farmacológico.	Se han añadido nuevos cajones para tener en cuneta la diabetes mellitus, como comenta el revisor.	Se modifica.
	Página 153, Comentario FUO155	Solo una duda global sobre este árbol de decisiones. Si los TG no se consideran un FRCV aislado y actuamos teniendo en cuenta REGICOR lo mismo que en población general , ¿Por qué no quitamos la referencia a RC? Se podría simplificar el algoritmo	Se ha modificado según sugiere el revisor.	Se modifica.

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
		prescindiendo de RC y teniendo en cuenta solo la cifra de TG : <1000: Reduccion del consumo……etc >1000: Reduccion delconsumo ……etc y Farmaco Pero : fármaco ya o esperar un tiempo a ver si es efectivo el tto de cambio de estilo de vida? Ahí tengo duda, por el riesgo de pancreatitis. Creo que esperar a ver si el cambio de estilo de vida …. En la GPC anterior había algo mas de diferencias entre las columnas (aunque poca)		
	Página 153, Comentario FUO156	Si se mantienen las columnas del algoritmo: Tengo duda de lo que se propone:en los pacientes con RC 10-15% ¿se debe dar oportunidad de reducir el riesgo con las medidas no farmacológicas en los DM2 antes de iniciar tto farmacológico o se empieza con fármacos directamente Yo creo que espearar a ver si se consigue reducir el RC y en caso contrariovvalorar iniciar tto farmacologico En definitiva la cuestión es si actuar lo mismo que se ha propuesto en el tto farmacológico en pacientes en prev primaria en la pag 68 o no. Si se debe de esperar a ver si se reduce el RC con cambios de estilo de vida-------solo con dejar de fumar probablemente baje de 10----podria quedar: Una vez intentados los cambios de estilo de vida se reevalua su RC y si sigue siendo >10% o se valora tto con estatina, o se inicia en caso de ser DM2. En este caso una flecha bajaría del cajón de cambios de estilo de vida hacia un nuevo cajón de " revaloracin de RC" y del que saldrían dos posibilidades : reducir el riesgo o no por debajo de 10% . Si no lo disminuyen saldrían las dos actuaciones de: Valorar la necesidad de tto con estatinas, o Iniciar tto con estatinas, en el caso de ser DM2. Si lo disminuyen pordebajo de 10% ---hacer seguimiento y reevaluar periódicamente.	El grupo piensa que aunque tiene razón, sería complicar más el algoritmo y que es difícil establecer cada cuánto hay que recalcular el riesgo cuando se ha conseguido bajar por ejemplo cuando se ha eliminado el tabaco o se ha controlado la tensión arterial... Se prefiere dejar como está.	
	Página 153, Comentario FUO157	En los pacientes con RC> 15 de RC lo mismo, reevaluar RC para ver si lo reduce al modificar estilo de vida . Deberia aparecer otro cajón como en el comentario anterior y otras dos posibilidades al conseguirlo o no	Ver comentario anterior.	
REVISOR 6		"1.- Para estimar el riesgo coronario es suficiente con la determinación de colesterol total y c-HDL como variables lipídicas". En este punto creo que habría que valorar también las cifras de triglicéridos, colesterol LDL y Colesterol no HDL.	Se trata de recoger los datos necesarios para poder calcular el riesgo, por lo que son suficientes los que se mencionan.	No se modifica.

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		"2.- Para la toma de decisiones de inicio de intervención hipolipemiante es necesario realizar un perfil lipídico completo obtenido en condiciones de ayuno de 12 horas." Este concepto está cambiando y ya hay trabajos y revisiones en las que valoran que no es necesario el ayuno, salvo en pacientes diabéticos (glucosa en ayunas) e hipertrigliceridemias severas (según algún metanálisis la variación en el nivel de triglicéridos sin ayuno es de una media de 26 mg/dl)	De acuerdo, pero de momento no se va a cambiar la recomendación.	No se modifica.
		"3.- No se recomienda el tratamiento por niveles objetivos de c-LDL para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes." Considero que las cifras de colesterol LDL sirven para el control en pacientes diabéticos en prevención primaria.	Ya se ha contestado a esto a un revisor previo (ver respuesta al **Comentario J7**).	No se modifica.
		"4.- Se recomienda, previamente al inicio del tratamiento hipolipemiante, comenzar con dieta y actividad física durante 6 meses." Creo que es un tiempo excesivo el de seis meses para iniciar el tratamiento en un paciente dislipémico. (Aunque dependerá también de las cifras de las que se parta y del riesgo que tenga el paciente)	Se trata de una recomendación consenso y se piensa que al menos se necesita de este tiempo para ver el efeco de los cambios en el estilo de vida.	No se modifica.
		"5.- No se recomienda utilizar suplementos de fitosteroles en la prevención de la enfermedad cardiovascular." Existen datos y estudios en los que se demuestra una bajada de alrededor del 6% de las cifras de colesterol total en personas que ingieren fitoesteroles.	Disminuir el colesterol con cualquier principio activo no presupone automáticamentes que esto suponga disminución de eventos cardiovasculares. No hay estudios con fitosteroles que hayan demostrado esto. En el texto de la guía se detallan los resultados encontrados al respecto.	No se modifica.
		"6.- 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." Creo que si contamos como normales, cifras cercanas a 190 de col LDL, el inicio con dosis bajas es muy difícil llegar al objetivo.	Ya se ha respondido a esto en comentarios de revisores anteriores (ver respuesta al **Comentario 1 del primer revisor**).	Se ha añadido una recomendia ción más de tipo consenso.
		"7.- En pacientes con cardiopatía isquémica se recomienda iniciar el tratamiento con dosis moderadas de estatinas con independencia de la cifra basal de c-LDL." Los pacientes con cardiopatía isquémica son de muy alto riesgo vascular por lo que sería mas adecuado el inicio con dosis elevadas y siempre valorando las cifras basales de colesterol.	En la guía se explica porqué se consideran las dosis moderadas.	No se modifica.
		"8.- En pacientes con cardiopatía isquémica e 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, resina y/o ezetimiba." Con los estudios recientes publicados como el Improve-it, considero que	Ya se ha contestado a esto a un revisor previo (ver respuesta al **Comentario J32**).	No se modifica.

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		antes que los fibratos se debería contemplar el inicio con ezetimibe.		
		"9.- Se recomienda utilizar estatinas que han demostrado reducción de morbimortalidad cardiovascular en prevención cardiovascular secundaria: simvastatina, atorvastatina y pravastatina." La rosuvastatina también ha demostrado reducción de morbimortalidad al igual que las anteriores.	La interrupción prematura del estudio JUPITER sobredimensiona sus resultados. No hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular y no están claras las causas de la mortalidad total. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la proyección a largo plazo de la mortalidad total, lo que quita validez al dato aportado en el estudio. Hubo un aumento pequeño pero significativo de los pacientes que desarrollaron diabetes. Además de ser un ensayo con alto riesgo de sesgo, el autor principaltiene graves conflictos de interés. Los resultados de este estudio no deberían modificar nuestra práctica en prevención primaria.	No se modifica.
		"10.- Se sugiere la utilización de dosis moderadas de estatinas frente a dosis altas en pacientes en prevención secundaria cardiovascular." Está demostrado que en prevención secundaria y dependiendo de los niveles de colesterol LDL basales puede iniciar el tratamiento don dosis altas de estatinas e incluso con tratamiento combinado.	Se detalla en el texto de la guía la evidencia disponible que lleva a dicha recomendación.	No se modifica.
		"11.- Se recomienda que si persiste la intolerancia a estatinas a pesar de las medidas anteriores, se utilicen fibratos." En pacientes intolerantes a estatinas, antes del inicio con fibratos para bajar los niveles de colesterol sería más conveniente el inicio con ezetimibe.	Ya se ha comentado anteriormente que el IMPROVE it es un ensayo con ezetimibe en adición a estatinas (no en monoterapia), y que los fibratos sí han demostrado disminuir eventos cardiovasculares no fatales (Ver **Comentario J32**).	
		"12.- Se sugiere no considerar de forma aislada los niveles de TG como factor de riesgo cardiovascular" Hay datos suficientes para considerar las cifras elevadas de Tg como un factor de riesgo independiente y susceptible de ser tratado.	Lo que se dice es que no se tenga en cuenta de forma independiente, que se tenga en cuenta en conjunto con el riesgo cardiovascular.	No se modifica.
		"13.- Se sugiere en personas con niveles de TG>1000 mg/dl la posibilidad de tratar con fármacos que reducen los niveles de TG." Es mas conveniente empezar el tratamiento de Tg con cifras mas bajas incluso por debajo de 500 mg/dl ante el riesgo de pancreatitis.	Se detalla en el texto de la guía porqué se llega a dicha recomendación.	No se modifica.
		"14.- No se recomienda la utilización de tratamiento combinado de estatinas con otros hipolipemiantes para disminuir el número de eventos cardiovasculares en pacientes de alto RCV o en prevención secundaria." Ya hay datos contrastados en diferentes estudios donde se hace referencia al uso combinado de estatinas con ezetimibe para disminuir riesgo cardiovascular y disminuir eventos.	Ver Comentario MAB63	No se modifica.

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		"15.- Se sugiere considerar la administración de fibratos en pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo coronario mayor del10% en la tabla del proyecto REGICOR y que no toleran las estatinas o estén contraindicadas." En pacientes intolerantes a estatinas y alto riesgo vascular con DM2 se pueden utilizar tanto los fibratos como el ezetimibe para disminuir riego y eventos.	Ya se ha comentado anteriormente que el IMPROVE it es un ensayo con ezetimibe en adición a estatinas (no en monoterapia). En este ensayo además se trataba de pacientes con síndrome coronario agudo y no prevención primaria.	No se modifica.
		"16.- Se recomienda no usar ezetimiba en población diabética" Está demostrado que los diabéticos dislipémicos se benefician del tratamiento con ezetimibe.	Los diabéticos del estudio IMPROVE-IT tienen síndrome coronario agudo y lo que se estudia es la asociación con estatinas, no monoterapia.	No se modifica.
		"17. Se recomienda no asociar fibratos a las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2." El uso de fibratos en especial fenofibrato, en asociación con estatinas y ezetimibe se podrían utilizar en pacientes diabéticos que asi lo necesitaran según los valores de colesterol basal.	Ya se detalla en el texto de la guía el motivo de dicha recomendación.	No se modifica.
REVISOR 7		"1. ¿Qué tabla de RCV es la más adecuada para emplear en población general en nuestro entorno? " Todas las tablas tienen interés, pero en una publicación conjunta del Ministerio de Sanidad, ISCIII y 15 Sociedades Científicas de ámbito Nacional “Clin Invest Arterioscler 2013; 25(3): 127-139. Apoyan las guías europeas de las sociedades europeas de riesgo cardiovascular 2012. Por lo que siguiendo la mayoría de la opinión de las sociedades científicas españolas, Cardiología, Arteriosclerosis, etc. Consideramos que la mas seguida es la Guía Europea 12012, en el sub-apartado países con bajo riesgo cardiovascular.	En el texto de la guía ya se explica porqué se decide utilizar REGICOR.	No se modifica.
		"2. ¿Cuál debe ser el punto de corte a partir del cual recomendar la intervención terapéutica?" Depende del riesgo caradiovasculalr calculado. De forma independiente solo por las cifras de cLDL, todas las guías internacionales y las de diferentes sociedades nacionales que tratan el riesgo cardiovascular consideran que el punto de corte para tratar es cLDL 190 mg/dL. No hay ninguna guía, excepto esta preparada por Uds. que ponga los niveles en cifras tan elevadas.	Ya se ha explicado cuál es la razón en el **Comentario 1 del primer revisor**.	No se modifica.
		"3. ¿Es efectivo el cribado del riesgo coronario en población general para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?* " Pensamos que si es efectivo, al ser la dislipemia y otros factores de riesgo (diabetes durante los primeros años de evolución) asintomáticos.	De acuerdo.	No se modifica.

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		"4. ¿Cuáles son las edades límite del cribado y con qué periodicidad se debe de realizar este para disminuir la morbimortalidad cardiovascular?*" El cribado puede hacerse a partir de los 40 años en los hombres y 45 en las mujeres y con una periodicidad cada 2-3 años. Aprovechando consultas por otras causas, cribado oportunista.	Es lo que hemos puesto, salvo la periodicidad, que se ha puesto en 4 años.	No se modifica.
		"6. ¿En qué condiciones se deben realizar las pruebas analíticas?* " Ayuno de 12 horas	Es lo que hemos puesto.	
		"7. ¿Qué marcadores pueden ayudar a mejorar la predicción de las ecuaciones de riesgo?" Para población general ninguno.	-	
		"8. ¿Cuáles son las cifras objetivo de c-LDL en prevención primaria, en prevención secundaria y en el paciente con diabetes? " Prevención primaria depende del riesgo calculado. Ideal cifras <130 mg/dL Prevención secundaria: síndrome coronario agudo <70 mg/dL, enfermedad isquémica crónica <100 mg/dL Diabetes tipo 2 <100 mg/dL Diabetes tipo 2 con ECV <70 mg/dL	Los niveles de LDL que propones son niveles arbitrarios, que corresponde a consensos de los autores de las guías que los proponen. No hay ningun ensayo clínico que haya seguido la estrategia por objetivos de LDL y por tanto que haya testado los niveles que comentas.	
		"9. ¿Qué parámetros definen la hipercolesterolemia familiar?*" Criterios clínicos Med-Ped El estudio genético detecta muchos casos negativos para los criterios clínicos.		
		"10. ¿Cuándo sospechamos una hipercolesterolemia familiar (HF)?*" Sujeto joven con hipercolesterolemia y xantomas tendinosos Sujeto joven con hipercolesterolemia y ECV Antecedentes familiares de hipercolesterolemia grave y ECV precoz Sujetos con hipercolesterolemia y cLDL >190 mg/dL tras tratamiento con estatinas.	En la guía utilizamos los criterios del Dutch lipid Clinic Network que aparecen en el anexo 6 y se explican en el texto.	
		"11. ¿Qué herramienta se debe utilizar cuando se sospecha de una hipercolesterolemia familiar?*" Estudio genético	Nosotros consideramos que, inicialmente, se deben utilizar alguna de las reglas de predicción que aparecen en el texto. Probablemente las más adecuada y que se utiliza actualmente en nuestro medio y recomendada por la Fundación Española de Hipercolesterolemia familiar es el Dutch Lipid Clinic Network. Ante la sospecha de HF se debe remiitir al paciente a la unidad de lípidos para estudio genético.	
		"12. ¿Son efectivos los cambios en el estilo de vida que afectan al perfil lipídico en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria y secundaria?" Si muy efectivos y necesarios, controlan la dislipemia, la HTA, la hiperglucemi, la obesidad, etc. Es decir pueden controlar o mejorar todos los FRCV.		

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		"13. ¿Qué intervenciones son más eficaces para conseguir modificar el estilo de vida en pacientes con dislipemia?" La educación sanitaria y el refuerzo anual oo bianual de los conocimientos.	-	
		"14. ¿Cuánto tiempo debemos esperar con modificaciones de estilo de vida antes de iniciar tratamiento hipolipemiante?* " 3 meses en prevención primaria.	El grupo ha considerado poner 6 meses por consenso.	No se modifica.
		"15. ¿Son eficaces los alimentos funcionales, los suplementos vitamínicos y los complementos dietéticos en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?" Los alimentos funcionales pueden reducir el colesterol un 10% . Los suplementos vitamínicos no han demostrado beneficio alguno.	Nuestro análisis se ha basado en resultados clínicos (reducción niveles LDL es una variable subrrogada).	No se modifica.
		"16. ¿Son eficaces las plantas medicinales en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con alteración lipídica?*" Algunas pueden reducir el colesterol, con lo que teóricamente pueden ser efectivas. No hay evidencias.	Queda explicado en el texto de la guía.	
		"17. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante más efectivo en la prevención de enfermedad cardiovascular? " En prevención primaria las estatinas	-	
		"18. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en individuos que han tenido un evento coronario, cardiopatía isquémica y a qué dosis?*" Estatinas potentes y a la máxima dosis tolerada.	Se explica en el texto de la guía que se utilicen dosis moderadas.	No se modifica.
		"19. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con síndrome coronario agudo?" En el primer momento del diagnóstico.	Se explica en el texto de la guía.	
		"20. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con estatinas en pacientes con accidente cerebrovascular agudo? " Cuando tengamos evidencia de que es isquémico.	_	
		"21. ¿Cuándo hay que tratar con estatinas a pacientes con enfermedad arterial periférica?" En el primer momento del diagnóstico	_	
		"22. ¿Cuál es la dosis de estatinas que hay que utilizar para el tratamiento en prevención secundaria?" Máxima tolerada y necesaria tras calculo para llegar a objetivos.	Ya se explica en el texto de la guia cuál es nuestra recomendación y por qué.	No se modifica.
		"23. ¿Cuál es el tratamiento hipolipomiante más efectivo después de la estatina en prevención secundaria?" En los casos de no llegar a objetivos de cLDL, la asociación a ezetimiba o resinas.	El tratamiento debe estar dirigido a reducir eventos CV y mortalidad. Hasta el momento no se ha demostrado que la adicción de ezetimibe a las estatinas suponga mejorar estas variables clínicas.	

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		"24. ¿Cuáles son los efectos secundarios importantes demostrados de las estatinas?" Mialgias y miopatía en escasas ocasiones, posibilidad de expresar una diabetes en personas predispuestas, es decir con factores de riesgo para la diabetes.	De acuerdo.	
		"25. ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (mayores de 74 años)?" Si el paciente tiene más de 74 años en prevención primaria, y no ha necesitado previamente tratamiento hipolipemiante, no es necesario tratar en la mayoría de los casos, aunque conviene hacer una valoración individual de riesgo y valorar tratamiento con alto riesgo cardiovascular, se estimará especialmente la relación entre beneficio y posibles efectos adversos, recomendando dosis bajas de estatinas. Todos se benefician del tratamiento no farmacológico (dieta, ejercicio, abandono del hábito tabáquico, control del peso) para reducir su riesgo cardiovascular.	De acuerdo.	
		"26. ¿Está indicado el tratamiento con estatinas en prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes ancianos (mayores de 74 años)? " Si, seleccionando la dosis más adecuada en cada situación (comorbilidades, insuficiencia renal, polimedicación, etc.). En los diabéticos con ECV manifiesta se recomienda el tratamiento con estatinas a dosis inferiores a las habituales.	De acuerdo…	
		"27. ¿Se debe suspender y cuándo el tratamiento con estatinas en personas mayores de 74 años?" Valorar individualmente, en la mayoría de personas mayores con buena calidad de vida y probabilidad de larga supervivencia deben de continuar tratamiento. En personas con comorbilidades, probabilidad de baja supervivencia o dependencia clara se debe valorar la supresión.	De acuerdo.	No se modifica.
		"28. ¿Son los triglicéridos un factor de riesgo cardiovascular?" Per se NO. Sin embargo, siempre hay que valorar el riesgo cardiovascular de cada sujeto con hipertrigliceridemia, puede ser un indicador de dislipemias primarias graves, de síndrome metabólico con múltiples factores de riesgo o incluso de diabetes desconocida.	En nuestro caso se recomienda que no se consideren de forma aislada.	No se modifica.
		"29. ¿Qué parámetros definen la hipertrigliceridemia?" -Triglicéridos plasmáticos tras 12 horas de ayuno >150 mg/dL. En estos casos controlar la posible asociación de otras patologías -TG >1000 mg/dL posibilidad de	La cifra a partir de la cual debe considerarse hipertrigliceridemia, al igual que con el colesterol, es una cifra arbitraria. En nuestro caso se ha considerado como nivel para tratar con fármacos mayor de 1000 mg/dl.	No se modifica.

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
		complicaciones abdominales (dolor y pancreatitis)		
		"30. ¿Cuál debe ser el abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia?" En todos los casos cambios en el estilo de vida, dieta, ejercicio, perdida de peso, no fumar y no alcohol.Si hay riesgo cardiovascular añadir estatinas.Si hay riesgo de pancreatitis: valorar fibratos y ácidos grasos omega 3.	De acuerdo, salvo que en el caso de riesgo de pancreatitis no se ha especificado cuál fármaco es mejor utilizar.	No se modifica.
		"31. ¿Hay que tratar con hipolipemiantes a personas con c-HDL bajo y c-LDL normal?* " Solo con cambios en el estilo de vida: dieta ejercicio y no fumar	De acuerdo.	No se modifica.
		"32. ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?" Tratamiento con dieta y estatinas. Si tras tratamiento con cambios en el estilo de vida y estatinas persiste TG >200 mg/dL y cHDL <40 mg/dl, valorar la asociación de fibratos. Cuando exista cLDL elevado o riesgo cardiovascular moderado-alto.	_	No se modifica.
		"33. ¿Está indicado el tratamiento combinado de estatinas con otro fármaco en pacientes de riesgo cardiovascular alto o en prevención secundaria?" Consideramos que si en las siguientes situaciones: no consecución de objetivos cLDL con estatinas y no tolerancia de dosis altas de estatinas.	Nosotros no estamos de acuerdo, y se explica en el texto de la guía porqué.	No se modifica.
		"34. ¿Cuándo hay que iniciar el tratamiento con hipolipemiantes en pacientes con diabetes en prevención primaria?" Diabetes tipo 1 con microalbuminuria; Diabetes tipo 2 con dos o más factores de riesgo cardiovascular o presencia de microalbuminuria	Nosotros recomendamos el cálculo de riesgo coronario, como se haría en no diabéticos (el hecho de ser diabético ya se tiene en cuenta en ese cálculo).	No se modifica.
		"35. ¿Cuál es el tratamiento hipolipemiante de elección en pacientes con diabetes?" Estatinas.	De acuerdo.	
		"36. ¿Cuál debe ser la actitud en relación a los lípidos en el seguimiento de un paciente en función de su riesgo coronario?*" Establecer el tratamiento con estatinas a la dosis adecuada, ver a los 3 meses su tolerancia (especialmente glucemia y GOT/GPT), cumplimentación y efecto conseguido. Posteriormente una revisión anual para ver tolerancia, cumplimentación y efecto conseguido.	De acuerdo.	
		"37. ¿Qué pacientes deben derivarse desde atención primaria a especializada?*" Aquellos que con el tratamiento adecuado no se consigan objetivos, intolerancias farmacológicas, hiperlipemais primarias graves y poco respondedoras.	De acuerdo, salvo por el alcance de cifras objetivo.	

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
REVISOR 8	Comentario 1	Respecto al punto de conflicto en relación con la ecuación a utilizar para el cálculo del riesgo cardiovascular, exponemos lo siguiente: Teniendo en consideración que: · La evidencia de la recomendación que sugiere la utilización de la ecuación de riesgo REGICOR en la valoración inicial del riesgo en las personas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular es débil. · Tanto la utilización de la tabla SCORE como de la tabla REGICOR tiene limitaciones. · Hay un debate abierto sobre qué función de riesgo utilizar entre los profesionales y entre las administraciones sanitarias. ü CEIPC, PAPPS Y SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOESCLEROSIS Y SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA recomiendan utilizar la escala SCORE. ü El RCV se calcula con SCORE en 9 CCAA, REGICOR en 3 y Framingham en 3, con coberturas del 3,4 al 77,6%. El estado de la prevención cardiovascular en España (Miguel Angel Royo-Bordonada , Jose Maria Lobos, Carlos Brotons, Fernando Villar, Carmen de Pablo, Pedro Armario, Olga Cortés, Antonio Gil Nuñez, Ángel Lizcano, Ana de Santiago y Susana Sans, en nombre del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC)). · El grupo elaborador es reducido y no contempla la diversidad de visiones que puede haber en relación con el tema, aunque sí se ha contado con revisores externos de otras disciplinas. Se sugiere contemplar la siguiente opción, si es metodológicamente factible: 1. **Establecer la recomendación a un nivel más general**, sugiriendo la utilización de ambas escalas, con sus limitaciones, y definiendo muy bien cuál sería la intervención terapéutica en función del riesgo encontrado con cada una.	La polémica sobre que tabla de riesgo cardiovascular utilizar en los pacientes sin antecedentes de enfermedad CV no ha terminado de zanjarse. Creo que estamos de acuerdo en que la mayoría de los clínicos y las guías dirigidas a la prevención de la enfermedad cardiovascular consideramos la estrategia de la estimación del riesgo cardiovascular como la más recomendada y la más costo-efectiva para la prevención de la ECV en personas asintomáticas y es el método que habría que utilizar para intentar captar a aquellos pacientes con alto riesgo que podrían beneficiarse de un tratamiento farmacológico y, en este sentido, cualquiera de las dos funciones de riesgo que actualmente se utilizan en el estado español podrían ser útiles en esta labor de cribado, sin olvidar que las tablas de riesgo actualmente disponibles son un método bastante impreciso de predecir el riesgo individual y por lo tanto solo se deberían utilizar como aproximación al mismo. Consideramos que las funciones de riesgo deberían englobar todos los acontecimientos que son relevantes para el paciente, y que además tienen causas y tratamientos comunes. Es decir, deberían incluir los acontecimientos CV relacionados con la arteriosclerosis, ya sean mortales o no. Sin embargo, entre las tablas que se están utilizando en nuestro medio, este grupo editor de la guía estimó recomendar la utilización de la función de riesgo REGICOR por varias razones, como ya quedan expuestas sucintamente en la argumentación de la pregunta sobre riesgo cardiovascular, aunque lo que más han influido a la hora de optar por una u otra han sido las siguientes: • El disponer de un estudio de validación[(1)] en nuestro medio. Las tablas de REGICOR se han validado a partir de datos provenientes de diferentes centros de salud de España. SCORE, sin embargo, no ha realizado un estudio de validación con cohortes españolas. Por otra parte, el estudio de calibración de SCORE para España sobreestimó el riesgo un 13% más que con la función de bajo riesgo[(2)]; • Poder aplicarse a un rango mayor de edad, lo cual es una ventaja en las pirámides de población asignadas a los médicos de atención primaria. Extremo este importante si consideramos, también, que la mayor parte de los eventos y mortalidad cardiovascular se van a producir después de los 60 años en varones y 65 en mujeres[(3)]; por debajo de los 65 años el riesgo de muerte CV en la población española es inferior al 50% del umbral de alto riesgo según SCORE[(4)]; este hecho es más significativo si consideramos que en España 8 millones de personas son mayores de 65 años. En algunos estudios se ha observado que el riesgo que estima SCORE es superior a lo que estima Framingham[(5,6,7)]llegando incluso a triplicar el número de sujetos de alto riesgo[(6)], y que utilizando SCORE hasta los 74 años se trataría a más pacientes que con Framinghan[(7)] . Recientemente, los investigadoresdel SCORE	Se han realizado modificaciones en la pregunta 1 y en las recomendaciones. Se ha añadido la posibilidad de utilizar SCORE en el grupo de edad entre 40 y 65 años.

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
			han publicado unas tablas específicas parapacientes mayores de 65 años (SCORE O.P.)[8], aunque todavía no se conoce cuál sería el impacto de utilizar estas tablas en nuestro medio. Sin embargo un estudio reciente[9] ha observado que las medias de riesgo y el porcentaje de pacientes de alto riesgo son sistemáticamente inferiores al aplicar la ecuación SCORE OP cuando se compara con SCORE clásico entre 65 y 69 años, y considera de alto riesgo al 91,51% de los mayores de 69 años. • Poder aplicarse también a un mayor número de pacientes, incluidos los pacientes diabéticos. En España no tenemos ninguna tabla de riesgo específica validada para esta población y hay evidencia de calidad que ha demostrado que el riesgo de los pacientes diabéticos no es análogo a los pacientes con cardiopatía isquémica[10,11] (SCORE considera de riesgo alto a todos los pacientes diabéticos). Probablemente, en la población no diabética de 40-65 años sin evidencia de enfermedad cardiovascular podrían utilizarse ambas tablas (REGICOR y SCORE), ya que identificarían a un porcentaje similar de pacientes de alto riesgo (7,9% y 9,2% respectivamente; p=0,41) candidatos a recibir tratamiento hipolipemiante[12], aunque las características de los pacientes son diferentes (Kappa 0,45), hecho entendible ya que ambas miden riesgos diferentes, coronario REGICOR y cardiovascular SCORE. La función REGICOR puntúa más la presencia de tabaquismo y las concentraciones bajas de cHDL, mientras que SCORE da más valor a la edad y la HTA, resultados compatibles con el RC y el riesgo cardiovascular que, respectivamente, estiman ambas funciones. Sin embargo, hay que destacar que la eficacia del tratamiento hipolipemiante es superior en el caso de la cardiopatía isquémica. En este sentido, en el estudio de Baena et al[13]la proporción de pacientes con hipercolesterolemia y las cifras medias de colesterol total fueron superiores en los pacientes clasificados como RCVA con las ecuacionesde Framingham-REGICOR y Framingham-Wilson, pero no con SCORE. Como indican los autores, dado que las funciones de riesgo sirven para priorizar el uso de estatina en los pacientes en prevención primaria, la función de REGICOR podría tener más utilidad para racionalizar el uso de estos fármacos. El estudio de Buitrago[14], en población de 40-65 años, realizado en una cohorte de 608 pacientes de 40-65 años sin antecedentes de ECV, que comparó las tablas de SCORE y REGICOR en la estimación del riesgo CV concluyó que la ecuación de SCORE obtiene mejores criterios de validez que la tabla de REGICOR en población genera, aunque mientras REGICOR infraestima el riesgo en un 38%, SCORE sobreestima el riesgo de mortalidad cardiovascular en un 40%. Sin embargo, su validez tanto interna como externa ha sido puesta en tela de juicio por otros autores[15].	

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
			SCORE incluye la mortalidad por CI, enfermedad CV y otras causas de mortalidad CV, pero tiene la importante limitación que solo incluye los eventos CV mortales, no teniendo en cuenta los eventos CV no mortales, distanciándose del objetivo primario de los grandes ensayos clínicos y teniendo en cuenta, además, que en atención primaria la mayoría de acontecimientos cardiovasculares no son mortales. En el estudio de Maiques[16], la utilización de la tabla SCORE excluiría de tratamiento con hipolipemiantes a un porcentaje elevado de pacientes con riesgo alto según Framingham (que calcula el riesgo coronario). En el estudio de Brotons[17], las tablas SCORE calibradas identifican a más pacientes de alto riesgo que SCORE-HDL y SCORE de bajo riesgo, lo que implicaría tratar a más pacientes con estatinas, por lo que se hace necesario realizar estudios de validación para valorar cuál es la más adecuada para utilizarla en la práctica clínica. Tanto REGICOR como SCORE para población de bajo riesgo podrían utilizarse para esta aproximación al riesgo individual en los pacientes de 40-65 años , aunque las razones antes expuestas nos han inclinado a recomendar REGICOR como primera opción. La solución que nos planteamos es hacer una referencia a ambas tablas de riesgo indicando que las 2 podrían utilizarse para calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes en el rango de edad de 40-65 años, similar a lo que ya se hizo en la GPC sobre la prevención primaria y secundaria del ictus, aunque ellos en el apartado de recomendaciones se inclinaron por recomendar SCORE, probablemente porque esta ecuación da más valor a la edad y a la hipertensión arterial. Puesto que las recomendaciones de esta guía están dirigidas fundamentalmente a los lípidos como factor de riesgo cardiovascular y la hiperlipidemia está más relacionada con la enfermedad coronaria, además de las razones expuestas anteriormente, este será otro motivo más para recomendar la ecuación de REGICOR. Por lo tanto, quizás para obviar el problema que se plantea entre la decisión del CEIPC y lo que nosotros hemos recomendado en esta guía podría ser la solución que se ha dado en la GPC antes citada: hablar de la utilidad de ambas ecuaciones pero en el apartado de recomendaciones seguir recomendando REGICOR. Bibliografía 1. Marrugat J, Subirana I, Com¡n E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health 2007;61:40-7. 2. Sans S, Fitzgerald P, Royo D, Conroy, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):476-85. 3. Baena Díez JM, Álvarez Pérez B, Piñol Forcadell P, Martín Peñacoba R, Nicolau Sabaté M, Altès Boronat A. Asociación entre la agrupación (clustering) de factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de enfermedad cardiovascular. Rev Esp Salud	

Revisor		Sugerencias	Respuesta	Consenso
			Pública 2002; 76: 7-15. 4. Baena JM, del Val JL, Héctor L, Sánchez R, Altes E, Deixens B, et al. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos con enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. RevEsp Salud Pública. 2005;79:453-64. 5. Álvarez A, Díaz L, López V, Prieto MA, Suárez S. Comparación de los modelos SCORE y Framinghan en el cálculo de alto riesgo cardiovascular para una muestra de varones de 45 y 65 años de Asturias. RevEsp Salud Publica. 2005;79:465-73. 6. Mostaza JM, Vicente F, Taboada M, Laguna F, Echaniz A, García-Iglesias F, et al. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. MedClin (Barc). 2005;124:487-90. 7. Baena JM, del Val JL, Salas LH, Sánchez R, Altes E, Deixens B, Amtller M, Nuñez DK. Comparación de los modelos SCORE y REGICOR para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. RevEsp Salud Pública 2005; 79: 453-464. 8. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al.,SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons:SCORE O. P. Eur J PrevCardiol. 2016;23:1093–103. 9. Brotons C, Moral I, Fernández D, Cuixart L, Muñox A, Soteras A, Puig M, Joaniquet X, Casasa Consecuencias clínicas de la utilización de las nuevas tablas de riesgo cardiovascular SCORE OP para pacientes mayores de 65 años. A.MedClin (Barc). 2016;147(9):381–386 10. 13. Brotons C, Moral I, Fernández D, Cuixart LL, Soteras A, Puig BulugahapitiyaU, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. 2009;26:142-8. 11. Cano JF, Baena-Diez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in southern Europe. 2010;33:2004- 12. Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Crices-Muro E, Escobar-Fernandez M,Serrano-Arias JM. Comparación de las tablas REGICOR y SCORE para la clasificación del riesgo cardiovascular y la identificación de pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo. RevEspCardiol. 2007;60: 139–47. 13. Baena JM, Grau M, Sánchez R, Altes E, Salas LH, Hernández MR. La función calibrada REGICOR mejora la clasificación de los pacientes de alto riesgo tratados con estatinas respecto a Framingham y SCORE en la población española. RevEspCardiol. 2009;62(10):1134-40. 14. Buitrago F, Cañón L, Díaz N, Cruces E, Bravo B, Pérez I. Comparación entre la tabla	

Revisor	Sugerencias		Respuesta	Consenso
			del SCORE y la función Framingham-REGICOR en la estimación del riesgo cardiovascular en una población urbana seguida durante 10 años. MedClin (Barc). 2006;127(10):368-73. 15. Ramos R, Solanas P, Subirana I, Vila J. Cartas al editor. MedClin (Barc). 2007;128(12):477-9. 16. Maiques A, Antón F, Franch M, Albert X, Aleixandre E, Collado A.Riesgo cardiovascular comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas. MedClin (Barc) 2004;123(18):681-5. 17. Brotons C, Moral I, Soriano N, Cuixart L, Osorio D, Bottaro D, Puig M, Joaniquet X, Marcos A, Casasa A. Impacto de la utilización de las diferentes tablas SCORE en el cálculo del riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol 2014;67(2):94-100.	