

Guía de práctica clínica nacional sobre prevención cardiovascular

*primero
la gente*



Ministerio de Salud
Argentina



Autoridades

Presidente de la Nación

Dr. Alberto Fernández

Ministra de Salud

Dra. Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud

Dra. Sandra Tirado

Subsecretario de Estrategias Sanitarias

Dr. Juan Manuel Castelli

Director Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles

Dr. Nicolás Ivan Haeberer

Elaboración de la guía

Equipo elaborador

El equipo elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de profesionales de la Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles (DNAIENT) que incluyó tres perfiles profesionales: cardiología, metodología de la investigación y atención primaria, representando este último a los usuarios/as de la guía.

Coordinación general

María Alejandra Alcuaz. Médica, Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Especialista en Gestión en Salud, Universidad Nacional de Lanús (UNLa).

Andrés Rosende. Médico (UBA). Especialista Universitario en Cardiología. Maestría en Efectividad Clínica con Orientación en Investigación Clínica y Epidemiológica (UBA). Programa Nacional de Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, Ministerio de Salud de la Nación.

Coordinación Metodológica

Brunilda Casetta. Médica (UBA). Especialista en Medicina Familiar. Magíster en Efectividad Clínica (UBA). Maestría en Planificación y Evaluación de Políticas Públicas, Universidad Nacional de San Martín (UNSAM). Maestría en Educación Médica, Universidad Nacional de Tucumán (UNT) e Instituto Universitario CEMIC (IUC).

Cardiología

Sebastián García Zamora. (UBA). Especialista en Cardiología (UBA) y Clínica Médica Universidad Nacional de Rosario (UNR). Maestría en Efectividad Clínica (UBA). **Natalia Vensentini.** Médica (UBA). Cardióloga Universitaria (UBA-SAC). Postgrado en Estadística para Ciencias de la Salud (UBA). **Andrés Rosende.**



Metodología de la investigación

María Florencia Grande Ratti. Médica. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Magíster en Investigación Clínica, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires (IUHIBA). Doctorado en Ciencias de la Salud (IUHIBA).
Sebastián García Zamora.

Atención primaria

María Florencia Bertarini. Médica, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Especialista en Medicina Familiar. **María Florencia Grande Ratti, Brunilda Casetta y María Alejandra Alcuaz.**

Colaboraciones temáticas

Daniela Sánchez. Lic.en Nutrición (UBA), Programa Nacional de Alimentación Saludable. **Maia Bugge.** Lic. en Sociología. Especialista en Educación y Promoción de la Salud. **José Carrizo Olalla.** Médico (Universidad Nacional de Tucumán-UNT) Especialista en Medicina Familiar, Hospital Francés, y en Epidemiología, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA). Magister en Epidemiología, Gestión y Políticas de Salud (UNLa). **María Silvia Zamorano.** Lic. en Economía (UBA). **Anibal Gimenez.** Mg. en Actividad Física Adaptada (Université de Montpellier), Profesor de Educación Física (INEF Romero Brest).

Redacción

María Alejandra Alcuaz, Brunilda Casetta, Andrés Rosende, María Florencia Grande Ratti y Mariana Latorraca.

Panel Interdisciplinario de Consenso

Se convocó a representantes de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Sociedad Neurológica Argentina (SNA), Federación Argentina de Cardiología (FAC), Federación Argentina de Medicina Familiar y General (FAMFyG), Federación Argentina de Medicina General (FAMG), Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural (SAMFUR), Sociedad Argentina de Medicina Interna General (SAMIG), Sociedad Argentina de Nutrición (SAN), Sociedad Argentina de Lípidos (SAL), Federación Argentina de Enfermería (FAE), Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas (AADyND), Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC) y otros líderes de opinión.



De esta manera, se conformó un panel interdisciplinario de consenso con 26 miembros provenientes de diversas profesiones, especialidades, sociedades científicas, instituciones y regiones del país (por orden alfabético):

Antacle Alberto. Médico (UNT). Especialista Certificado en Medicina Familiar (UNT). Docente de la Residencia de Medicina Familiar Construir Salud Sede Tucumán. Miembro Asociación Tucumana de Medicina General, Familiar y Comunitaria. Representante de la FAMFyG.

Campos Ana A. Lic. en Enfermería. Prof. en Educación superior y Universitaria. Mg. en Administración y Gestión en servicios de salud. Docente en Universidad Favaloro y Universidad Jauretche. Representante de la FAE.

Cardinali Ré Braian Abel. Médico (UNLP). Especialista en Cardiología. Director de la Revista científica de CONAREC. Representante de la CONAREC.

Corral Pablo. Médico Especialista en Medicina Interna. Sociedad Argentina de Lípidos (SAL). Docente Carrera Medicina, Cátedra Farmacología, Universidad FASTA, Mar del Plata. Representante de la SAL.

Criado Lucio. Dr. Prof. Posgrado Diabetes y Metabolismo. Universidad Católica Argentina (UCA). Asesor Clínico Del Parque de la Salud, Misiones. Magíster en Farmacopolítica. Representante de la SAM.

Cuence Jorge Alberto. Licenciado en Enfermería, Profesor Universitario, Especialista en Clínica del Adulto. Miembro de la Federación Argentina de Enfermería (FAE). Representante de la FAE.

De Candia Lucas. Médico especialista en Medicina General y Familiar (UNR). Magíster en Salud Pública. Federación Argentina de Medicina General (FAMG). Representante de la FAMG.

Eduardo O. Esteban. Médico Cardiólogo, experto en lípidos (SAL). Director curso universitario de experto en lípidos y aterosclerosis (UNLP). Prof. Adjunto UFB. Sociedad Argentina de Nutrición (SAN). Hospital El Cruce. Representante de la SAN.

Failo Agustina. Médica (UBA). Especialista en Medicina Interna. Médico Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UBA). Representante de la SAMIG.

Giunta Gustavo. Médico Cardiólogo. Coordinador de Lípidos y Aterosclerosis, Fundación Favaloro. Representante de la SAC.

Granero Mariano. Médico (UBA). Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico asociado en el Hospital Italiano. Representante de la FAMFyG.

Hershson Alejandro R. Médico (UBA). Cardiólogo. Jefe Cardiología Fundación Favaloro. Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología. Representante de la SAC.

Iglesias Ricardo. Médico Cardiólogo. Presidente Sociedad Argentina de Cardiología (2009). Presidente de la Fundación Cardiológica Argentina (2010-2011).

Kopitowski Karin. Médica especialista en Medicina Familiar. Jefa de Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria Hospital Italiano de Buenos Aires. Directora del Departamento de Investigación del Instituto Universitario Hospital Italiano.



Mariani Javier. Médico cardiólogo. Coordinador de la Unidad Coronaria del Hospital El Cruce.

Martinelli Maria Cecilia. Licenciada en Nutrición. Integrante del comité científico de la Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas (AADyND). Docente de la Licenciatura en Nutrición en la Universidad de Belgrano. Directora de la Diplomatura en Nutrición y Diabetes de la Universidad de Belgrano. Representante de la AADYND.

Martinez Demaria Diego R. Médico (UNLP). Especialista Universitario en Cardiología (UNLP). Maestría en HTA (Universidad Austral). Médico de planta de cardiología, Hospital Italiano de La Plata. Presidente del Comité de Obesidad y Diabetes de la FAC. Representante de la FAC.

Lavalle Cobo Augusto. Médico Especialista en Cardiología. Coordinador del Servicio de Cardiología Sanatorio Finochietto. Director Consejo Epidemiología y Prevención Vascular SAC 2019-2020.

Lopez Rosana. Lic. en Nutrición (UBA). Miembro del Comité Científico AADYND. Jefa Programa Integral de Nutrición de la Dirección de Enfermedades No Transmisibles, Municipio de Moreno. Docente Universitaria Universidad de la M (UNLaM). Maestranda en Salud Pública (UNLaM). Representante de la AADYND.

Lopez Santi Ricardo G. Especialista consultor en Cardiología y en Sistemas de Salud y Seguridad Social. Ex presidente de la FAC. Codirector del Consejo de Academia de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Gobernador del capítulo argentino de la International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.

Pechieu Marcelo. Médico especialista en Medicina Familiar. Vicepresidente de la Sociedad Argentina de Medicina Familiar Urbana y Rural. Asesor de la Subsecretaría de Atención Primaria Ambulatoria y Comunitaria del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA). Representante de la SAMFUR.

Penalba Marina. Médica (UBA). Especialista en Clínica Médica (UBA). Médica de planta del Hospital Cosme Argerich (GCBA). Atención primaria en Casa Médica Centrada en el Paciente.

Persi Gabriel Gustavo. Médico (UBA). Especialista en Neurología. Coordinador del Servicio de Neurología del Sanatorio de la Trinidad Mitre. Jefe del área de Enfermedades Cerebrovasculares de INEBA. Director del Consejo de Stroke de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Subdirector de la sede del Sanatorio Mitre en la carrera de médico especialista en Neurología de la UBA. Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA). Representante de la SNA.

Piñeiro Daniel José. Profesor Titular de Medicina, UBA. Presidente Electo, World Heart Federation (2021-2022). Presidente de la Sociedad Interamericana de Cardiología (2011-2023) y Sociedad Argentina de Cardiología (2005). Trustee, Board of Trustees, American College of Cardiology (2018- 2021).



Soria Gonzalo Federico. Médico (UNR). Especialista en Medicina General y Familiar (UNR). Maestría en Salud Familiar y Comunitaria, Universidad Nacional de Entre Ríos (UNER). Presidente de la Federación Argentina de Medicina General (FAMG) 2013-2015. Docente de la carrera de especialización en Medicina General y Familiar (UNR). Representante de la FAMG.

Vallejos Augusto. Médico, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Especializado en Nefrología y Medio Interno (UBA). Coordinador Nacional del Programa de Abordaje Integral de Enfermedades Renales. Ministerio de Salud de la Nación.

Tanto los integrantes del panel como las asociaciones dieron su aval al documento.

Colaboraron en alguna etapa del proceso de elaboración:

Alberto Cafferata, Patricia Coronel, Alfredo Lozada.

Revisión externa

Ana Aymat Rodríguez. Médica. Especialista en Medicina Familiar y en Salud Social y Comunitaria, (UNT). Maestranda en Educación para profesionales de la Salud IUHIBA. Decana Facultad Ciencias de la Salud. Universidad del Norte Santo Tomás de Aquino. Asociación Tucumana de Medicina General, Familiar y Comunitaria (ATMGFYC).

Ariel Dogliotti. Médico (UNR) Especialista en Cardiología. Director de la Unidad de Epidemiología y estadística Grupo Oroño. Rosario, Santa Fe. Docente de la Carrera de Postgrado en Cardiología. Metodología de la Investigación Clínica (UNR).

Giselle Balaciano. Licenciada en Nutrición. Magister en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.

Clelia Chavez. Médica, Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Especialista en Pediatría y Terapia Intensiva Infantil. Maestranda en Efectividad Clínica (UBA). Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.

Verónica Sanguine. Médica (UBA). Especialista en tocoginecología. Maestranda en Efectividad Clínica. Coordinación de Estandarización de Procesos Asistenciales de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación.



Referentes provinciales

Se convocó a los referentes de enfermedades cardiovasculares y enfermedades no transmisibles de las 23 provincias argentinas y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) a valorar las recomendaciones según su relevancia y factibilidad de implementación con el fin de seleccionar las recomendaciones claves. Envieron su valoración: Buenos Aires: Dr. Sebastian Crespo, Dra Deborah Balbachan; CABA: Dra. Natalia Nanini; Catamarca: Dra. Silvia Bustos; Corrientes: Dr. Mario Rodriguez; Entre Ríos: Lic. Soledad Garcilazo, Dr. Manuel Bustamante; Jujuy: Dr. Gonzalo Nicolás; La Rioja: Dr. Aaron Kaen, Dra. Solange Altamirano; La Pampa: Dr. Ariel Paladini, Dr. Juan Pablo Corso; Mendoza: Dr. Alejandro J. Saracco; Neuquén: Dra. Romina Luján; Santiago del Estero: Dr. Luis Orellana; Santa Fe: Dra. Bibiana Davini; San Juan: Dr. Pablo Martín; San Luis: Tec. Mariana Nolte; Santa Cruz: Dra. Graciela Bruna; Tucumán: Dra. Verónica Ali, Dra. Silvia Curti; Tierra del Fuego: Dra. Ana Grassani.

Diseño

Mel Sabrina Pesce Ortiz. Diseñadora gráfica.

* Modo de citar la presente GPC: Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención Cardiovascular. Argentina. 2021.



Tabla de contenidos

Elaboración de la Guía	3
Equipo elaborador	3
Panel Interdisciplinario de Consenso	4
Revisión externa	7
Referentes provinciales	8
Abreviaturas y definiciones	10
Abreviaturas generales	10
Definiciones	12
Acerca de esta Guía de Práctica Clínica	14
Fundamentación	14
Alcances de la Guía	15
Población beneficiaria	15
Usuarios de la guía	16
Actualización	16
Tabla de recomendaciones	16
Rastreo	17
Prevención primaria	19
Prevención secundaria	27
Seguimiento	29
Marco GRADE EtD (Evidence to Decision)	31
Metodología	52
Anexo 1. Valoración de los potenciales conflictos de intereses	52
Anexo 2. Preguntas clínicas, búsqueda y análisis de la evidencia	54
Anexo 3. Perfiles de evidencia y tablas de resumen	61
Anexo 4. Resumen narrativo de la evidencia	89
<i>Estatinas</i>	89
<i>Aspirina</i>	121
<i>Ezetimibe</i>	124
<i>Fibratos</i>	129
<i>Omega 3</i>	136
<i>Rastreo y seguimiento</i>	139
Anexo 5a. Participación y preferencias de la población destinataria.	142
Anexo 5b. Estimación de costos para el uso de estatinas en prevención primaria en Argentina.	146
Anexo 6. Elaboración de las Recomendaciones.	150
Anexo 7. Revisión externa.	155
Anexo 8. Estrategia de implementación, en el marco del modelo de atención de personas con enfermedades crónicas.	160
Referencias bibliográficas.	163



Abreviaturas y definiciones

Abreviaturas generales

AAS	aspirina
ABC	área bajo la curva
ACC	American College of Cardiology
ACV	accidente cerebro vascular
AF	actividad física
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AHA	American Heart Association
AIT	Accidente isquémico transitorio
ALA	ácido alfa-linolénico
ApoB	apolipoproteína B
ATT	Antithrombotic Trialists Collaboration
CETP	inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol
CPK	enzima creatinfosfoquinasa
CT	colesterol total
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
CV	cardiovascular
DE	desvío estándar
Delphi-RAND	método de consenso formal Delphi con modificación RAND
DHA	ácido docosahexaenoico
Diabetes	diabetes mellitus
DM	diferencia de medias
DM1	diabetes mellitus tipo 1
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DNAIENT	Dirección Nacional de Abordaje Integral de Enfermedades No Transmisibles
DPA	ácido docosapentaenoico
EA	eventos/efectos adversos
EE	equipo elaborador
EC	enfermedad coronaria
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ECNT	Enfermedades Crónicas No Transmisibles
ENT	Enfermedades No Transmisibles
ECV	enfermedad cardiovascular
ECVM	eventos cardiovasculares mayores
Ej	ejemplo/s
EPA	ácido eicosapentaenoico
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ER	enfermedad renal
ERC	enfermedad renal crónica
ESC	European Society of Cardiology
EtD	Evidence to Decision
FG	filtrado glomerular
FRCV	factores de riesgo cardiovasculares



g	gramo/s
GAPA	Guías Alimentarias para la Población Argentina
GOT	glutámico oxalacética transaminasa (o AST de aspartato aminotransferasa)
GPC	Guía de Práctica Clínica
GPT	glutámico pirúvica transaminasa (o ALT de alanina aminotransferasa)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDL	lipoproteína de alta densidad
HF	hipercolesterolemia familiar
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
HR	hazard ratio
HTA	hipertensión arterial
IAM	infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva
IFGe	índice de filtrado glomerular estimado
IMC	índice de masa corporal (peso/talla ²)
LCn3	grasas omega-3 de cadena larga
LDL	lipoproteínas de baja densidad
LDLR	gen que codifica el receptor de LDL
LPL	actividad lipoproteína lipasa
MA	metaanálisis
mg	miligramo
ml	mililitro
NICE	National Institute for Health and Care Excellence. United Kingdom
NPC1L1	Proteína transportadora Niemann-Pick C1-Like 1
NND	número necesario para dañar
NNT	número necesario para tratar
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	odds ratio
PAD	presión arterial diastólica
PAS	presión arterial sistólica
PC	pregunta clínica
PCSK-9	proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
PICO	Paciente/población, Intervención, Comparación, Outcome
PNA	primer nivel de atención
PPAR- α	receptores activados por el proliferador de peroxisomas
QoL	calidad de vida
R	QRISK2 score de riesgo cardiovascular de Inglaterra
RACo	recomendación/es
RCV	relación albúmina creatinina en orina
RCVG	riesgo cardiovascular
RIC	riesgo cardiovascular global
RR	rango intercuartil
RRA	riesgo relativo
RRR	reducción del riesgo absoluto
	reducción de riesgo relativo



RS-MA	revisión sistemática y metaanálisis
SCA	síndrome coronario agudo
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoF	Summary of Findings o tabla de resumen de evidencia
TG	triglicéridos
TOI	tamaño óptimo de la información
UBE	unidad de bebida estándar
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Definiciones

Actividad física: es cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética que resulta en gasto energético. Abarca el ejercicio (planeado, estructurado y repetido) y también las actividades que entrañan el movimiento corporal, que se realizan como parte de los momentos de juego, de trabajo, de formas de transporte activas, de las tareas domésticas y de las actividades recreativas. El deporte, junto a elementos lúdicos, introduce reglas de juego con límites espacio-temporales.

Adherencia: grado en el que el comportamiento de una persona se corresponde con las recomendaciones acordadas con el equipo de salud.

Comorbilidad: enfermedad o condición asociada que puede modificar el tratamiento y/o influir en el pronóstico de la persona.

Consumo de alcohol de riesgo: es un nivel o patrón de consumo de bebidas con alcohol que puede causar daños en la salud si el hábito del consumo persiste, y es descrito por la Organización mundial de la Salud (OMS) como consumo medio regular de 20 a 40 g de alcohol diarios en personas de sexo femenino, y de 40 a 60 g diarios en personas de sexo masculino.

Consumo excesivo ocasional o episódico (binge drinking): puede ser particularmente perjudicial para la salud, es definido como el consumo, por parte de un adulto, de por lo menos 60 g de alcohol en una sola ocasión.

Dependencia del alcohol: la dependencia del alcohol es un conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos en los cuales el uso del alcohol se transforma en prioritario para el individuo, en contraposición con otras actividades y obligaciones que en algún momento tuvieron mayor valor para él.

Ejercicio: es la actividad física planeada, estructurada y repetida que se realiza para mejorar o mantener uno o más aspectos de la aptitud física.

Enfermedad cardiovascular establecida: a los fines de las recomendaciones se refiere a enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica aterosclerótica.



Enfermedad renal crónica: afectación de la función renal de larga duración (más de 3 meses) evidenciado por daño renal (albuminuria) y/o caída de la filtración glomerular. Es generalmente asintomática y requiere de una pesquisa específica basada en niveles de creatinina plasmática e indicadores urinarios.

Enfermedades no transmisibles (ENT): se denominan así a un grupo de enfermedades de origen no infeccioso. Se hace referencia con este término a las enfermedades crónicas como las vasculares (cardíacas, cerebrales, renales), a la diabetes mellitus, cáncer, enfermedades renales y respiratorias crónicas y a las lesiones. Todas estas comparten como factores de riesgo la alimentación inadecuada, la actividad física insuficiente, la exposición al tabaco y el consumo excesivo de alcohol.

Factores de riesgo cardiovascular: son condiciones que aumentar la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Índice de masa corporal (IMC): medida antropométrica que permite, a través de una fórmula matemática, estimar el grado de corpulencia de una persona. Se calcula de la siguiente manera: peso en kilogramos dividido por la altura en metros, elevada al cuadrado. $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (cm)}$.

Obesidad: problema de salud epidémico, metabólico, crónico, heterogéneo y estigmatizado, caracterizado por un aumento de la grasa corporal cuya distribución y magnitud, condicionan la salud del individuo. Se cuantifica objetivamente a partir del $IMC \geq 30$.

Sobrepeso: problema de salud caracterizado por un aumento de la grasa corporal, que se cuantifica objetivamente con un IMC entre 25 y 29,9.

Acerca de esta guía de práctica clínica



Fundamentación

La Guía de Práctica Clínica (GPC) Nacional sobre "Prevención Cardiovascular" ha sido impulsada y realizada por el Ministerio de Salud de la Nación en el marco de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, con el propósito de contribuir a mejorar la gestión del riesgo cardiovascular y, de esta manera, reducir la morbilidad y mortalidad asociadas. Esta GPC busca facilitar al equipo de salud las herramientas necesarias para la prevención, diagnóstico y tratamiento adecuado de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) en el ámbito ambulatorio. Siendo las enfermedades cardiovasculares la principal causa de morbilidad y mortalidad en nuestro país, se impone la necesidad de establecer acciones dirigidas a disminuir el riesgo de que éstas ocurran, tanto en personas sin enfermedad cardiovascular establecida (ECV) (escenario denominado prevención primaria) como en aquellos que ya han presentado un evento cardiovascular mayor (ECVM) (escenario denominado prevención secundaria). Los diferentes factores de riesgo para la ocurrencia de estos eventos fueron identificados décadas atrás, al tiempo que una multiplicidad de estrategias diagnósticas y terapéuticas se han demostrado efectivas para combatirlos y de esta manera prevenir la aparición de enfermedades. La hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la diabetes mellitus (diabetes), el sedentarismo y el exceso de peso corporal se cuentan entre los factores de riesgo más relevantes y todos ellos son abordados extensamente por GPC específicas elaboradas por este Ministerio. Sin embargo, el control de estas condiciones de riesgo es fundamental pero no suficiente para alcanzar el máximo beneficio en términos de prevención de eventos cardiovasculares de causa aterosclerótica. Por esta razón, la presente GPC tiene como objetivo el abordaje conceptual del riesgo cardiovascular global (RCVG), incorporando la hipercolesterolemia y analizando la interrelación entre los diferentes factores de riesgo y cómo este fenómeno aumenta la probabilidad de enfermar y morir a causa de la enfermedad vascular aterosclerótica.

Este documento se presenta como una herramienta práctica para la valoración del RCVG y su gestión mediante intervenciones farmacológicas que van más allá del tratamiento específico de la HTA, la diabetes o el tabaquismo. Así, esta GPC desarrolla extensamente la utilidad de la terapia hipolipemiante de uso corriente (estatinas, fibratos, ezetimibe, omega 3.) y la utilidad de la aspirina (AAS), tanto en los escenarios de prevención primaria como secundaria. Además, ofrece recomendaciones (R) sobre la utilidad de las estrategias de rastreo del perfil lipídico y seguimiento de las personas tratadas con estos fármacos, abordando aspectos vinculados a su eficacia y seguridad.

Confiamos en que quienes utilicen esta herramienta puedan encontrar respuestas claras y concisas a sus desafíos de la práctica clínica cotidiana, con la certeza de que las R elaboradas se sustentan en la mejor evidencia científica disponible y en el análisis riguroso de cada una de las problemáticas planteadas mediante un panel interdisciplinario formado por profesionales de diversa índole y reconocida trayectoria.



Alcances de la guía

Propósito y Objetivo general de la Guía

Esta guía tiene como propósito sistematizar el diagnóstico y terapéutica clínica, de los principales FRCV modificables, en población general adulta y las siguientes subpoblaciones: diabetes, enfermedad renal crónica (ERC) y mayores de 70 años; haciendo foco en la valoración del riesgo cardiovascular y el uso de AAS, estatinas y otros hipolipemiantes, con la finalidad de contribuir a la disminución de la morbilidad y mortalidad que generan las enfermedades cardiovasculares.

El objetivo principal de la GPC es contribuir a la identificación oportuna y tratamiento adecuado de los factores de riesgo en la población adulta que no ha presentado eventos cardiovasculares (prevención primaria) dentro de los que destacan el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebro vascular (ACV). Asimismo, se señalan los aspectos relevantes para el primer nivel de atención (PNA) del tratamiento farmacológico para prevenir eventos recurrentes en quienes presentan ECV establecida (prevención secundaria).

Los principales temas abordados son:

1. Valoración del riesgo cardiovascular en prevención primaria y las intervenciones que se derivan de la estimación del mismo.
2. Terapias hipolipemiantes (principalmente estatinas) efectivas para reducir ECVM en prevención primaria y secundaria.
3. Utilización de AAS para reducir ECVM en prevención primaria y secundaria.

Incluye también, recomendaciones extrapoladas de nuestras guías ya elaboradas sobre:

- La importancia y propuesta de una alimentación saludable reducida en sodio.
- Un estilo de vida que comprenda la actividad física suficiente y evite el sedentarismo.
- Evitar el consumo excesivo de alcohol y no recomendar su inicio.
- La identificación de la HTA, la diabetes y la obesidad.
- La identificación de la persona que fuma y/o está expuesta al humo ambiental del tabaco y la cesación tabáquica.
- Factores psicosociales como la depresión y la ansiedad relacionados con los ECVM.

Población beneficiaria

Personas de 18 o más años de edad, con y sin ECV, en el marco de la atención ambulatoria, asistidas principalmente en el PNA, independientemente del subsistema de salud.



Tabla de recomendaciones

Usuarios de la guía

Integrantes del equipo de salud, responsables de la atención de personas con FRCV (enfermería, medicina, nutrición, psicología, farmacia, agentes y promotores de salud, entre otros) que desempeñen tareas propias del PNA; estudiantes de grado de todas las carreras vinculadas a la salud; quienes provean, administren o financien servicios de salud, y funcionarios y funcionarias de la salud pública.

La guía NO CUBRIRÁ los siguientes aspectos clínicos o poblaciones:

- Factores de riesgo basados en determinaciones de laboratorio no habituales o difícilmente disponibles (ej: lipoproteínas).
- Hipercolesterolemia familiar (HF).
- Población que recibe anticoagulación.
- Objetivos terapéuticos fisiopatológicos (ej.: volumen de placa aterosclerótica, homocisteína, entre otros).
- Medicina de precisión y fármacos en estadios experimentales; inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9), niacina.
- Otros antiagregantes distintos de AAS.
- Personas en estado gestante.

Actualización

Esta guía será revisada dentro de los 5 años de su realización o cuando la actualización de la evidencia justifique adelantar el proceso, acorde a los estándares del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, en consonancia con los lineamientos Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Tabla de recomendaciones

Aquí se presentan todas las recomendaciones (R). Las R claves se señalan con un asterisco(*)

Recomendación fuerte/recomienda: el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos. Se aplica a la mayoría de las personas. La mayoría querían recibir la intervención y puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.

Recomendación condicional/sugiere: se balancean con menor margen los riesgos y beneficios, o la evidencia no lo muestra con consistencia; o la mejor acción puede variar según circunstancias o valores de la persona o la sociedad; o implica ayudar a las personas a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayor parte de las personas querían recibir la intervención, pero muchas podrían



no aceptarla; para adoptarla al instituir políticas se deberá plantear la discusión con la participación de todos los interesados.

Tanto en las R como en los resúmenes de hallazgos, la calidad de la evidencia, es traducida a un modo narrativo a través de un método estandarizado que considera el grado de certeza y el tamaño del efecto con frases como "reduce" (calidad alta o certeza alta), "muy probablemente reduce" (calidad moderada o certeza moderada), "podría reducir/prevenir" (calidad baja o certeza baja), y "hay incertidumbre" (calidad muy baja). También se puede acompañar de adjetivos que expresan la magnitud del efecto como "ligeramente", "poca o ninguna diferencia", "pequeño efecto", etc.

Rastreo

R1: Se sugiere que a las personas de 40 o más años que consultan al sistema de salud o previamente, en presencia de factores de riesgo cardiovascular, se les realice una determinación del perfil lipídico para el rastreo de dislipemia cada 5 años.

Calidad global de la evidencia: consenso de expertos.

Comentario R1: la determinación de colesterol total (CT) es una de las variables que permiten estimar el RCVG y la necesidad de recibir estatinas, encontrándose accesible en los distintos contextos. La determinación adicional de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos (TG) permite calcular el valor de lipoproteína de baja densidad (LDL), que es la que mejor se correlaciona con la ocurrencia de ECVM y muerte.

Principales FRCV para anticipar el rastreo en personas adultas menores de 40 años:

- Enfermedad coronaria (EC) en familiares de primer o segundo grado: en familiares de sexo masculino menores de 50 años o de sexo femenino menores de 60 años.
- Antecedentes de hipercolesterolemia familiar.
- Signos clínicos de hipercolesterolemia familiar: arco corneal, xantelasmas o xantomas.
- Diabetes mellitus.
- Tabaquismo.
- HTA.
- Obesidad (IMC igual o mayor a 30).
- Menopausia precoz (antes de los 40 años).

El intervalo óptimo para la detección es incierto. Sobre la base de opinión de expertos, se aconseja una medición cada 5 años, pudiendo realizarse con una frecuencia mayor en personas con otros FRCV o valores de laboratorio cercanos a aquellos que justifican el inicio de estatinas. Otros elementos orientadores a solicitar el perfil de colesterol se superponen en general con otros FRCV (ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC- y tabaquismo).



En relación con las condiciones para realizar la prueba, diferentes estudios observacionales han mostrado que en la mayoría de los casos el ayuno tiene muy bajo impacto en el resultado, al tiempo que las pruebas de laboratorio sin ayuno incrementarían la adherencia a su realización. Los valores de TG mayores a 350 mg/dl en una muestra sin ayuno requieren una nueva determinación en ayunas.

Recomendaciones extrapoladas

Las GPC nacionales recomiendan:

- Realizar glucemia plasmática en ayunas para mejorar la detección de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en población general a partir de los 45 años y en menores de 45 años que presenten al menos un factor de riesgo de desarrollar diabetes. Si el resultado es normal, repetir cada 3 a 5 años, o más frecuentemente según criterio médico (GPC DM2, 2019) [1].
- Interrogar a toda persona que concurre al sistema de salud sobre su consumo de tabaco diario u ocasional, registrarlo en la historia clínica, brindar un consejo claro, fuerte y personalizado, y ofrecer ayuda a quienes están listas para dejar de fumar (GPC tabaco, 2021) [2].
- Rastreo de HTA con toma de presión arterial (PA) en consultorio en personas de 18 y más años de edad, cada 2 a 3 años o con mayor frecuencia ante factores de riesgo o valores de PA limítrofes (GPC HTA, 2019) [3].
- Calcular el índice de masa corporal (IMC: peso en kilogramos dividido la altura en metros al cuadrado), con previo consentimiento, a todas las personas adultas, como principal medida antropométrica para el diagnóstico y clasificación de la obesidad. Registrar en la historia clínica (GPC obesidad 2013 - actualmente en proceso de actualización) [4].
- Considerar dentro de la valoración del RCV individual, a los factores psicosociales como el estrés, ansiedad y depresión (GPC HTA, 2019)[3]. Siempre que esté disponible, practicar 30 a 90 minutos semanales de alguna técnica con fines de relajación (ej: técnicas de respiración). Considerar el tratamiento de la depresión con el fin de reducir la mortalidad cardiovascular.
- Limitar el consumo de alcohol en no más de una unidad de bebida estándar (UBE) por día en mujeres y dos UBE por día en hombres. En personas que no consumen alcohol, no alentar su inicio ya que no está claro si existe un efecto protector del bajo consumo de alcohol para la salud cardiovascular, a la vez que puede ocasionar otros daños no sólo para quien lo consume sino también para terceros (GPC HTA, 2019) [3].

Una UBE equivale a:

* 1 porrón o lata individual de cerveza (300 a 350 cc).

* ½ copa de vino (150 cc).

* 1 trago de licor solo o combinado (45cc.), también pisco, ron, whisky, vodka, fernet u otros.



- Adherir a un plan de alimentación saludable reducido en sal: 5 gramos (g) de sal, que equivale a 2 g de sodio por día, y realizar al menos 150 minutos semanales de actividad física de intensidad moderada, en sesiones de al menos 30 minutos (GPC HTA, 2019) [3].

Para más información, puede acceder a los documentos originales en
<https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud>

Prevención primaria: población adulta SIN enfermedad cardiovascular establecida.

ESTATINAS

R2(*): En población de 40 a 69 años, SIN enfermedad cardiovascular establecida, se recomienda ofrecer estatinas de intensidad moderada para reducir los valores de colesterol, prevenir un primer evento cardiovascular mayor (ej. IAM, ACV) y la mortalidad cardiovascular y total, si presentan:

Al menos tres de las siguientes condiciones (FRCV):

- Sexo masculino.
- Hipercolesterolemia: LDL entre 160 mg/dl y 189 mg/dl o bien colesterol total (CT) entre 240 y 299 mg/dl.
- Hipertensión arterial.
- Sobrepeso/obesidad (IMC igual o mayor a 25 kg/m²).
- Tabaquismo (quienes fuman algunos o todos los días).
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz en familiares de primer grado (antes de los 50 años en familiares de sexo masculino, antes de los 60 años en familiares de sexo femenino).
- Menopausia antes de los 40 años.

O bien:

- Cálculo de RCVG igual o mayor al 10% a 10 años.

Calidad global de la evidencia: ALTA.

Comentario R2:

Otros FRCV como la diabetes, la ERC, edad avanzada y valores muy elevados de CT y LDL, se presentan en otras recomendaciones.

Entre las distintas variables del perfil lipídico, la mayor correlación con ECVM lo presenta el colesterol LDL.

Recordar que el hipotiroidismo no tratado, ciertas medicaciones (ej. diuréticos, anticonceptivos orales), la enfermedad hepática o renal, pueden aumentar los valores de colesterol sanguíneo. El inicio de estatinas en prevención primaria, requiere una discusión informada con la persona sobre los beneficios del tratamiento, teniendo en cuenta sus preferencias.



Tabla I. Dosis y potencias equivalentes de estatinas. Extractada de Stone y col. [5].

	Baja intensidad (descensos de LDL < 30%)	Moderada intensidad (descensos de LDL 30-50%)	Alta intensidad (descensos de LDL > 50%)
Simvastatina	10 mg/día	20-40 mg/día	----
Atorvastatina	----	10-20 mg/día	40-80 mg/día
Rosuvastatina	----	5-10 mg/día	20-40 mg/día
Fluvastatina	----	40-80 mg/día	----

Precauciones/contraindicaciones ante el uso de estatinas: enfermedad hepática activa. A las personas de sexo femenino en edad fértil, advertirles de los potenciales efectos teratogénicos de las estatinas y suspenderlas tres meses antes de la planificación del embarazo.

Efectos adversos (EA): las estatinas probablemente aumenten el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), dependiente de la potencia o dosis. Miopatías. Raros casos de rhabdomiólisis. Aumento de las transaminasas: glutámico oxalacética transaminasa (GOT) y glutámico pirúvica transaminasa (GPT).

Calculadores de RCVG: son instrumentos basados en modelos matemáticos y estimaciones poblacionales. Aunque son herramientas que presentan utilidad particularmente para la toma de decisiones compartidas, estos pueden sobre o infra estimar el riesgo de una persona individual. Desde el Ministerio de Salud de la Nación se ha promovido el uso del calculador de la OMS para las Américas el cual considera dentro de sus principales variables la diabetes, la edad, el sexo, el tabaquismo, los valores de PA y CT, pero no contempla algunos FRCV como los antecedentes familiares. Por otra parte, la cohorte CESCAS (Centro de excelencia en salud cardiovascular para America del Sur) en ciudades de Argentina, Uruguay y Chile validó otros cuatro calculadores, estimando su sensibilidad (S) y especificidad (E): Framingham S=81% y E=51%; Globorisk S=75% y E=60; Pooled Cohort Equations S=75% y E=58%; y CUORE S=73% y E=69% [6].

R3: En personas con indicación de recibir estatinas se sugiere prescribirlas y no postergar su inicio para la determinación del perfil lipídico, con el objetivo de reducir los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad.

Calidad global de la evidencia: consenso de expertos.



R4(*): En población adulta SIN enfermedad cardiovascular establecida, con valores muy elevados de alguno de los siguientes:

- **LDL igual o mayor a 190 mg/dl**
- **CT igual o mayor a 300 mg/dl**

Independientemente de la edad y presencia o no de otros factores de riesgo, se recomienda iniciar estatinas de moderada a alta intensidad para reducir los valores de colesterol, prevenir los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad, e interconsulta a profesional con experiencia para descartar hipercolesterolemia familiar.

Recomendación primordial (Motherhood statement).

Comentario R4: valores muy altos de CT y LDL determinan en sí mismo alto RCV no requiriendo el uso de calculadores ni la presencia de FRCV adicionales para iniciar estatinas. Ej. de alta intensidad: atorvastatina 40 a 80 mg/día, rosuvastatina 20 a 40 mg/día.

Ante estos valores descartar hipercolesterolemia familiar (HF) y considerar seguimiento conjunto con experto en el tema. La HF tiene una prevalencia mayor a 1:500 y se caracteriza por presentar hipercolesterolemia, específicamente, altos niveles LDL [7]. Muchas de las personas que se ven afectadas por esta enfermedad poseen mutaciones en el gen que codifica el receptor de LDL (LDLR) que codifica para el receptor de la LDL, encargado de reconocer al colesterol de baja densidad y removerlo del flujo sanguíneo, o bien, en el gen que codifica para la apolipoproteína B (ApoB), causando el mal funcionamiento de esta proteína encargada también de movilizar al colesterol cuando se une al receptor de la LDL. Otras mutaciones más raras en los genes ApoB y proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) tienen consecuencias funcionales similares [8]. El riesgo relativo de muerte de las personas con HF no tratadas con estatinas es tres a cuatro veces mayor, por lo que la detección y el tratamiento tempranos son importantes [9]. Personas adultas que cumplen los criterios de Simon Broome [9], es decir, tienen al menos dos determinaciones confirmadas de CT o LDL en ayunas señalados en la recomendación, combinado con signos de xantomas tendinosos y/o antecedentes familiares de cardiopatía prematura, presentan sospecha de HF a ser evaluada por profesional con experiencia, para confirmar el diagnóstico, el tratamiento y la coordinación de las pruebas de los familiares. El abordaje específico de esta entidad está fuera de los alcances de la presente guía.

R5(*): En adultos de 40 años o más **con Diabetes Mellitus**, SIN enfermedad cardiovascular establecida, se recomienda ofrecer el uso de estatinas de intensidad moderada para reducir los valores de colesterol, prevenir un primer evento cardiovascular mayor y reducir la mortalidad.

Calidad global de la evidencia: ALTA.



Comentario R5: Los beneficios se obtienen al tratar aproximadamente a 26 personas con DM2 durante 5 años para prevenir un ECVM o muerte. Ej de estatinas de intensidad moderada: atorvastatina 10 a 20 mg/día, simvastatina 20 a 40 mg/día, rosuvastatina 10 mg. El tiempo promedio de evolución de la DM2 de las personas incluidas en los estudios, estuvo en torno a los 7 años. Se estima que la prevalencia de diabetes/glucemia elevada en Argentina en la población de 18 años y más es de alrededor de 10,9% según datos de la 4ta. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2018 y en base a ello se esperaría que la cantidad de personas de 18 años y más con este problema de salud en 2020 en toda la Argentina sea de alrededor de 3.513.000¹. En la población de 40 años y más, la prevalencia obtenida fue de 16,9% lo que corresponde para la población estimada al año 2020 con alrededor de 2.916.000 personas con diabetes.

R6: En personas de 40 años o más SIN enfermedad cardiovascular establecida, que presenten **enfermedad renal crónica en estadios G3a a G5 con o sin albuminuria**, sin requerimiento de diálisis, se recomienda ofrecer estatinas de moderada intensidad, para reducir los valores de colesterol, y prevenir un primer evento cardiovascular mayor.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Comentario R6: La ERC es un factor de riesgo independiente de desarrollar enfermedad cardiovascular. La definición de ERC incluye albuminuria igual o mayor a 30 mg/g y/o deterioro del IFGe de 59 ml/min/1,73m² o menor, por 3 meses o más. Los estadios de ERC por IFGe son: G3a: 59-45, G3b: 44 a 30, G4: 29 a 15 y G5: menor a 15 ml/min/1,73m². Para el manejo de los estadios G1 y G2 con o sin albuminuria ver R1 (o R3 en presencia de diabetes mellitus). Ej. de estatinas de intensidad moderada: atorvastatina 10 a 20 mg/día, simvastatina 20 a 40 mg/día, rosuvastatina 10 mg.

Determinación de la función renal:

RACo: si bien la albuminuria de 24 hs es el patrón de referencia, presenta como principal limitación, la imposibilidad de constatar que la recolección se haya realizado de manera correcta, por lo que la RACo en una muestra de orina matinal es un método de valor para identificar albuminuria.

La RACo se realiza en una muestra de orina matinal. En caso de alteración, se requiere su confirmación (en ausencia de infección o proteinuria manifiesta), en 2 de 3 muestras a lo largo de 3 meses. Su necesidad de confirmación se debe a que la albuminuria tiene elevada variabilidad diaria y que hay causas de elevación benigna y transitoria de la albuminuria.

IFGe: si bien la creatinina sérica es el parámetro más utilizado para medir la función renal, en varios escenarios puede no ser una medida fiable. Cuando se

¹ Ministerio de Salud. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Buenos Aires, Argentina, 2019[cited 2021 Mar 3]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/4ta-encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo-2019-informe-definitivo>



realice una solicitud de medición de creatininemia, el laboratorio debe reportar el IFGe utilizando una ecuación de predicción además de reportar el resultado del valor de creatininemia.

R7: En personas con enfermedad renal crónica que se encuentran **en diálisis**, se sugiere NO iniciar estatinas ya que, si bien reducen el CT y LDL, muy probablemente no reduzcan los eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Comentario R7: en quienes ya reciben estatinas e ingresan a diálisis no es necesario suspenderlas.

R8(*): En población general de **70 o más años de edad SIN enfermedad cardiovascular establecida** ni diabetes, que aún no reciben estatinas y con expectativa de vida de tres o más años, se recomienda ofrecer estatinas de moderada intensidad, si presentan dos o más de los siguientes FRCV:

- Hipercolesterolemia: LDL entre 160 mg/dl y 189 mg/dl o bien CT entre 240 y 299 mg/dl.
- HTA.
- Sobre peso/obesidad (IMC igual o mayor a 25 kg/m²).
- Tabaquismo (quienes fuman algunos o todos los días).

Para reducir el colesterol y el primer evento cardiovascular mayor (IAM y ACV), y probablemente la mortalidad (cardiovascular y global).

Calidad global de la evidencia: ALTA.

R9: En personas que reciben estatinas y presentan enfermedades **en etapa terminal** con expectativa de vida menor a 1 año, se sugiere considerar su suspensión ya que probablemente mejore la calidad de vida sin aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores ni la mortalidad.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

EZETIMIBE

R10: En personas SIN enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria) se sugiere **NO utilizar ezetimibe**, ni como monoterapia, ni combinado con estatinas como primera línea de tratamiento.

Calidad global de evidencia: MODERADA.



Comentario R10: El ezetimibe actúa impidiendo la absorción intestinal del colesterol a nivel del tubo digestivo, inhibe la proteína transportadora Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) que se encuentra en las microvellosidades intestinales. Ezetimibe inhibe la absorción de colesterol biliar y dietético del intestino delgado sin afectar la absorción de vitaminas liposolubles, triglicéridos o ácidos biliares. Esta droga se localiza en el borde del cepillo del intestino delgado y disminuye la captación de colesterol en los enterocitos [11]. Este mecanismo de acción la hace diferente a las estatinas (que actúan impidiendo la síntesis del colesterol mediante la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A HMG-CoA reductasa). Se presenta en forma de comprimidos de 10 mg.

Sobre ezetimibe como monoterapia sólo se evaluó la reducción de los niveles de colesterol y no hay estudios de reducción de eventos. Combinado con estatinas no hay evidencia sólida que permita determinar la efectividad de las mismas en prevención primaria.

R11: En personas **SIN enfermedad cardiovascular establecida** (prevención primaria) **y muy alto riesgo cardiovascular** que reciben estatinas de baja intensidad, por no tolerar dosis mayores, se sugiere **considerar la adición de ezetimibe 10 mg**, para obtener una mayor reducción del CT y el LDL ya que podría tener un pequeño efecto adicional sobre los eventos cardiovaseculares mayores.

Calidad global de evidencia: BAJA.

Comentario R11: No existe consenso universal sobre la intolerancia a estatinas, pudiendo definirse como la incapacidad de tolerarlas ni siquiera a bajas dosis, luego de haber intentado con 3 estatinas diferentes. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de estatinas contra placebo muestran que la verdadera intolerancia es muy infrecuente, y estudios observacionales retrospectivos muestran que la mayoría de las personas que informaron intolerancia y fueron reexpuestas a estatinas, continuaban el tratamiento a los 12 meses, en algunos casos con la misma estatina y a la misma dosis o superior [12]. El uso de estatinas de baja intensidad tiene menor eficacia en reducción de eventos que las de intensidad moderada pero siempre resulta más efectivo que el placebo o dieta.

En base a la evidencia indirecta proveniente de prevención secundaria, parece razonable la utilización de ezetimibe asociado a estatinas de baja intensidad en personas de muy alto riesgo e intolerantes a dosis mayores de estatinas. El ezetimibe no presenta efectos adversos adicionales.

R12: En personas **SIN enfermedad cardiovascular establecida** (prevención primaria), se sugiere **NO utilizar fibratos como opción de primera línea**, en monoterapia o combinado con estatinas, ya que su modesto beneficio en reducción de eventos (principalmente IAM), es superado por todo un cuerpo de evidencia a favor de estatinas.

Calidad global de la evidencia: BAJA



Comentario R12: Los fibratos son una clase de fármacos caracterizados por reducir principalmente los niveles elevados de TG y aumentar el colesterol unido a HDL. En promedio, los fibratos reducen los TG un 36% y aumentan el HDL un 8%. La reducción del riesgo absoluto de ECVM se encuentra en torno al 1%.

R13: En personas CON o SIN diabetes mellitus, SIN enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria) que presentan hipertrigliceridemia, **requieren estatinas y no las toleran**, se sugiere considerar el uso de fibratos asociados a estatinas o solos (según toleren dosis bajas o ninguna dosis de estatina), para reducir el CT y TG, incrementar el HDL y reducir IAM, sin modificar la mortalidad.

Calidad global de la evidencia: MODERADA

Comentario R13: Los EA que motiven a bajar la dosis de estatina de intensidad moderada son poco frecuentes. **Ver comentario R10.**

Ej de fibratos son bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato y gemfibrozil. Nunca asociar estatinas con gemfibrozil. Considerar la interconsulta para evaluar otras opciones.

R14: En personas SIN enfermedad cardiovascular establecida se sugiere **NO utilizar suplementos de ácidos grasos omega-3**, dado que si bien producen una reducción de TG dependiente de la dosis, puede alcanzar beneficios muy pequeños en reducción de IAM, y muy probablemente generen poca o ninguna reducción en mortalidad y eventos cardiovasculares mayores en conjunto.

Calidad global de la evidencia: BAJA

Comentario R14: Los beneficios del omega-3 se pueden alcanzar con un plan alimentario variado y saludable. Para aumentar su consumo las Guías Alimentarias para la Población Argentina (GAPA), recomiendan comer pescado (sobre todo pescado graso) al menos dos veces por semana (dos porciones). Las dosis de omega-3 de cadena larga en los estudios variaron de 0,5 a más de 5 g/día (19 de 86 ECA en un metaanálisis (MA) Cochrane acordaron en al menos 3 g/día) y la reducción de los TG fue del 25 al 35% [13].

En cambio, existe gran variabilidad en la composición de los suplementos farmacológicos y nivel de aporte de omega-3, al tiempo que su elección podría ir en detrimento de mejoras de la alimentación y del uso de estatinas que es el grupo farmacológico que ha demostrado un impacto significativo y consistente sobre mortalidad y ECVM.

El número necesario a tratar (NNT) de estatinas muestra que en prevención primaria se necesitaría tratar a 142 personas durante 5 años para evitar una muerte; mientras que, en prevención secundaria, se necesitaría tratar a 66 personas durante el mismo período para alcanzar el mismo resultado. En cambio, el NNT del tratamiento con omega-3 muestra que se necesitaría tratar a 500 personas durante 5 años para evitar este evento.



ASPIRINA

R15: En personas SIN enfermedad cardiovascular establecida se sugiere **no usar aspirina sistemáticamente** debido a que la pequeña reducción en términos de eventos isquémicos (eventos cardiovasculares mayores, IAM, ACV) muy probablemente se contrarreste con un incremento equivalente en el riesgo de sangrados mayores (ACV hemorrágicos, sangrado gastrointestinal importante, etc.).

Calidad global de la evidencia: MODERADA

Comentario R15: Actualmente, el empleo de AAS en prevención primaria es una práctica ampliamente difundida y aceptada por la población. Si bien en términos relativos, sus beneficios son similares tanto en prevención primaria como secundaria, en términos absolutos la ocurrencia de eventos en el primer escenario es mucho menor, por lo que la magnitud del beneficio es más modesta. Por otra parte, aún en dosis bajas, la AAS incrementa el riesgo de hemorragias menores, pero también mayores. Esto ha llevado a considerar que el beneficio clínico neto del empleo de AAS en prevención primaria (prevención de eventos isquémicos por sobre la ocurrencia de sangrados mayores) sea muy pequeño. Por otra parte, el empleo de estatinas en prevención primaria se enfoca en la misma población, tradicionalmente candidata para el tratamiento con AAS, aunque, a diferencia de ésta, las estatinas tienen un impacto mucho mayor en la reducción de eventos y mejor perfil de seguridad que la AAS.

Finalmente, los estudios que evaluaron el rol de AAS en prevención primaria han tenido baja o nula utilización de estatinas, bien por motivos históricos (AAS comenzó a estudiarse antes del desarrollo de las estatinas) o, en años recientes, debido a la subutilización de estatinas en prevención primaria. Por tanto, existe incertidumbre acerca de si la magnitud del pequeño beneficio históricamente observado en el tratamiento con AAS en prevención primaria se mantendría en personas que utilizan estatinas o si, en cambio, este tratamiento solo incrementaría innecesariamente el riesgo de hemorragias mayores.



PREVENCIÓN SECUNDARIA: Población adulta con enfermedad cardiovascular establecida

ESTATINAS

R16(*): En personas CON enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebrovascular isquémica, arterial periférica sintomática), se recomienda tratamiento con **estatinas de alta intensidad** (independientemente del valor de LDL), para reducir la ocurrencia de nuevos IAM, ACV, eventos cardiovasculares mayores en su conjunto y la mortalidad cardiovascular y total.

Calidad global de la evidencia: ALTA.

Comentario R16: los tratamientos con estatinas de alta intensidad son atorvastatina 40 a 80 mg o rosuvastatina 20 a 40 mg. En los estudios de prevención secundaria, las personas partían de valores LDL entre 81 y 192 mg/dl. Los mejores beneficios se obtienen a dosis diarias (adherencia de al menos un 80% de los días). Aunque es importante mantener un estilo de vida saludable, **NO DEMORAR el inicio de estatinas en esta población.**

R17: Se recomienda **NO iniciar simvastatina en dosis de 80 mg** o mayores, debido al riesgo de miopatía severa/rabdomiolisis.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Comentario R17: El EA de altas dosis de simvastatina sobre el músculo parece ser mayor durante el primer año de uso. Quien lo esté recibiendo puede continuar si no ha presentado EA durante el último año.

La miopatía es un efecto secundario conocido de todas las estatinas y el riesgo aumenta con dosis muy altas. Sin embargo, su forma más grave, la rabdomiólisis, es un efecto secundario extremadamente raro.

R18(*): En personas CON enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebrovascular isquémica, arterial periférica sintomática) que no toleran tratamiento con estatinas de alta intensidad, se recomienda tratamiento con la máxima dosis tolerada (preferentemente moderada intensidad) para reducir el riesgo de nuevos infartos de miocardio, ACV, eventos cardiovasculares mayores en su conjunto, revascularización coronaria y mortalidad, con mejora de la tolerancia.

Calidad global de la evidencia: ALTA.

Comentario R18: Ej. de tratamientos de estatinas de moderada intensidad son atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg o simvastatina 20-40 mg por día.

Cualquier estatina a cualquier intensidad reduce la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas comparado con el placebo. El tratamiento de alta intensidad con estatinas es superior al tratamiento de moderada intensidad



para IAM y requerimiento de revascularización, ligeramente para ACV y muy probablemente para mortalidad, pero con ligero aumento de los EA. En personas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que reciben ciertos antirretrovirales se prefiere fluvastatina para reducir interacciones.

EZETIMIBE

R19: En personas CON enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebrovascular isquémica, arterial periférica sintomática), que reciben estatinas de moderada intensidad y no toleran dosis mayores, **se sugiere considerar la adición de ezetimibe**, ya que muy probablemente aporte un pequeño beneficio adicional en reducción de infartos de miocardio y ACV sin impacto en la mortalidad.
Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Comentario R19: Es necesario tratar aproximadamente 1.000 personas con ezetimibe más estatinas de intensidad moderada durante 5 años para evitar un IAM no fatal y 6 ACV no fatales comparado con estatinas de intensidad moderada en monoterapia.

R20: En personas CON enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria) se sugiere **NO utilizar ezetimibe** como primera línea de tratamiento ni en monoterapia ni combinado con estatinas.
Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Comentario R20: La evidencia en torno a los beneficios del ezetimibe en el escenario de la prevención secundaria proviene de un solo ECA que lo utilizó en combinación con estatinas de moderada intensidad, mostrando un beneficio marginal y de menor cuantía sobre los ECVM que lo observado en estudios que utilizaron tratamiento de alta intensidad con estatinas. Además, no hay estudios en los que se haya utilizado el ezetimibe como monoterapia para reducir ECVM. Por estas razones, no existen fundamentos para sostener su utilización como tratamiento de primera línea debiendo priorizar la administración de estatinas de alta intensidad.

FIBRATOS

R21: En personas CON enfermedad cardiovascular establecida (prevención secundaria), se sugiere **NO utilizar fibratos** como opción de primera línea, ya sea en monoterapia o combinado con estatinas, ya que su modesto beneficio en reducción de eventos (principalmente IAM), es superado por todo un cuerpo de evidencia a favor de estatinas.

Calidad global de la evidencia: BAJA.



Comentario R21: Los estudios que evaluaron los fibratos en prevención secundaria de eventos cardiovasculares tienen más de tres décadas siendo sus pequeños beneficios superados ampliamente por aquellos aportados por las estatinas. Por esta razón no existe justificativo para su utilización como tratamiento de primera línea, ni siquiera en personas con hipertrigliceridemia.

OMEGA-3

R22: En personas CON enfermedad cardiovascular establecida se sugiere **NO utilizar suplementos de ácidos grasos omega-3**, dado que, si bien produce una reducción de TG dependiente de la dosis, puede alcanzar beneficios muy pequeños en reducción de IAM, y muy probablemente generen poca o ninguna reducción en mortalidad y eventos cardiovasculares mayores en conjunto.

Calidad global de la evidencia: BAJA.

Comentario R22: Los suplementos de ácidos grasos omega-3 no han demostrado beneficios consistentes en la reducción de la mortalidad y los ECVM por lo que su uso no está justificado, debiéndose priorizar siempre la utilización de estatinas de alta intensidad.

ASPIRINA

R23(*): En personas CON antecedentes de enfermedad coronaria, ACV isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT) o enfermedad arterial periférica sintomática se recomienda tratamiento con **aspirina 100 mg/día** para reducir la ocurrencia de nuevos eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad.

Calidad global de la evidencia: ALTA.

Comentario R23: el antecedente de ACV hemorrágico no constituye una indicación de AAS, sin embargo, tampoco representa una contraindicación para su uso en personas que así lo requieran. En determinados casos es necesaria la doble terapia antiagregante (ej: angioplastia coronaria reciente) o incluso la utilización de AAS asociada a otro antiagregante y a un anticoagulante (ej: fibrilación auricular). Estas situaciones clínicas requieren habitualmente la intervención del segundo/tercer nivel de atención y se encuentran fuera del alcance de la presente GPC.

El rango terapéutico probado es de 81 a 325 mg. La dosis de 100 mg/día presenta un buen balance entre el efecto antiisquémico y el riesgo de sangrado, simplificando a su vez la prescripción.

Seguimiento

R24: En personas SIN enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria) que reciben estatinas se sugiere no realizar determinaciones sistemáticas del



perfil lipídico durante el seguimiento, ya que sus resultados muy probablemente no modifiquen el esquema terapéutico.

Calidad global de la evidencia: consenso de expertos.

Comentario R24: en prevención primaria, las determinaciones del perfil lipídico son útiles para identificar personas que se beneficiarán con el uso de estatinas u otros fármacos, sin embargo, no se encontró evidencia que demuestre su utilidad en el seguimiento, al tiempo que todos los grandes ECA que evaluaron el rol de las estatinas se basaron en dosis fijas de los fármacos y no en metas de colesterol a alcanzar. El tratamiento con estatinas es seguro y eficaz y ha demostrado disminuir la mortalidad, independientemente del valor lipídico basal. La estimación periódica del RCVG en prevención primaria es útil para identificar candidatos a recibir estatinas, pero la reducción de los valores del colesterol o del RCVG, consecuente al tratamiento instaurado, no constituyen motivos para suspender, reducir o espaciar la toma de estatinas.

En prevención secundaria, las determinaciones periódicas del perfil lipídico podrían ser de utilidad para definir ajustes en la intensidad de la dosis, y valorar la necesidad de tratamientos concomitantes. La atención de esta subpoblación requiere seguimiento conjunto con cardiología.

R25: En personas que reciben estatinas se sugiere no realizar determinaciones sistemáticas para monitorear efectos adversos durante el seguimiento (ej: hepatograma o creatina fosfoquinasa-CPK), ya que estos fármacos han demostrado ser seguros.

Calidad global de la evidencia: consenso de expertos.

Comentario R25: La experiencia con la utilización de estatinas proveniente de múltiples ECA, estudios de cohorte y registros, así como de su uso clínico habitual desde hace más de tres décadas ha mostrado un muy buen perfil de seguridad incluso en personas con múltiples comorbilidades como aquellas con ERC. Sin embargo, las determinaciones sistemáticas con frecuencia detectan elevaciones indolentes de transaminasas o enzimas musculares, en personas asintomáticas o levemente sintomáticas, que suelen conducir a abandonos o suspensiones innecesarias del tratamiento.



La metodología de desarrollo de la presente GPC se encuentra en los anexos metodológicos. Aquí se presentan los resúmenes de hallazgos y las opiniones del panel sobre las intervenciones evaluadas, a través de los 5 criterios priorizados: calidad de la evidencia, balance entre los beneficios y los riesgos, aceptabilidad, costos e implementabilidad. El resumen completo de la evidencia con las citas correspondientes se presenta en el anexo 4.

Prevención primaria: En población adulta sin enfermedad cardiovascular establecida

ESTATINAS

1. En población adulta sin enfermedad cardiovascular establecida, ¿Cuál es la efectividad de las estatinas para reducir el colesterol y prevenir eventos?

- Comparador: placebo.
- Desenlaces: ECVM (generalmente IAM, ACV), mortalidad cardiovascular y mortalidad total. Reducción del CT y LDL. EA: rabdomiólisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros.

1a. En población adulta con FRCV asociados o RCVG igual o mayor a 10% a 10 años, ¿Cuál es la efectividad de las estatinas para reducir el colesterol y prevenir eventos?

Resumen de los hallazgos: en personas con FRCV múltiples o RCVG igual o mayor a 10% a 10 años, comparado con placebo o atención habitual, las estatinas de intensidad moderada (Ej: atorvastatina 10 a 20 mg/día, simvastatina 20 a 40 mg/día, rosuvastatina 10 mg) muy probablemente disminuyan la mortalidad total (Odds ratio (OR) 0,86 Intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,79 a 0,94) con MODERADA confianza; reducen los ECVM combinados fatales y no fatales (Riesgo relativo (RR) 0,73 IC95% 0,67 a 0,80) con ALTA confianza; reducen la enfermedad coronaria fatal y no fatal (RR 0,73 IC95% 0,67 a 0,80) con ALTA confianza; y reducen los ACV fatales y no fatales con riesgo absoluto de 1,7% en el grupo de estatinas versus 2,2% en el grupo de placebo (RR 0,78 IC95% 0,68 a 0,89) con ALTA confianza. El NNT para mortalidad total resultó en 142 con estatinas de alta intensidad durante 5 años para evitar una muerte.

Las estatinas de moderada/alta intensidad, en comparación con placebo, por cada 38 mg/dl de reducción del LDL, reducirían la mortalidad por todas las causas un 9% (RR 0,91 IC95% 0,82 a 1,02) con BAJA confianza; muy probablemente reduzcan la mortalidad cardiovascular un 13% (RR 0,87 IC95% 0,76 a 1,00) con MODERADA confianza; muy probablemente reduzcan los ECVM un 21% (RR 0,79 IC95% 0,72 a 0,86) con MODERADA confianza; muy probablemente reduzcan los IAM fatales y no fatales un 22% (RR 0,78 IC95% 0,69 a 0,87) con MODERADA confianza; y muy probablemente reduzcan los ACV un 21% (RR 0,79 IC95% 0,67 a 0,93) con MODERADA confianza.

Marco GRADE Etd (Evidence to Decision)



En cuanto a la seguridad, las estatinas de alta/moderada intensidad, comparado con placebo o estatinas de baja intensidad, muy probablemente produzcan ningún o poco aumento de las mialgias (RR 0,99 IC95% 0,81 a 1,82) con MODERADA confianza; muy probablemente aumenten el riesgo de alteración hepática (RR 2,10 IC95% 1,62 a 2,72) con MODERADA confianza; probablemente aumenten ligeramente la incidencia de nuevos casos de diabetes (RR 1,07 IC95% 0,98 a 1,18) con MODERADA confianza; probablemente aumenten ligeramente la rabdomiólisis (RR 1,33 IC95% 0,68 a 2,59) con MODERADA confianza; no producirían efecto en la incidencia de cáncer (RR 0,99 IC95% 0,91 a 1,09) con MODERADA confianza; no producirían muertes por cáncer u otras causas no vasculares (RR 0,97 IC95% 0,92 a 1,03) con MODERADA confianza. El número necesario para dañar (NN) resultó 333 para diagnóstico incidente de diabetes y 2.000 para miopatía, con estatinas de alta intensidad durante 5 años.

En la revisión sistemática y metaanálisis (RS-MA) de NICE, los ECA si bien eran de población general, reclutaban según FRCV: el rango de las edades medias era entre 51 y 66 años. En la RS-MA de Cochrane de 2013 la edad media de los participantes era similar (57 años).

Calidad global de la evidencia: ALTA

Balance entre beneficios y riesgos: el panel consideró que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en la Argentina, y que existe una clara reducción de eventos CV y muerte con un perfil de seguridad aceptable asociado al uso de estatinas en prevención primaria, por lo que el beneficio en reducción de eventos CV y mortalidad supera ampliamente el potencial riesgo asociado a los EA de las estatinas.

Aceptabilidad: el panel consideró que la mayoría de las personas informadas sobre la eficacia y seguridad de las estatinas querría recibir la intervención ya que la prolongación de la vida y evitar IAM y ACV, son resultados clínicos muy valorados por ellos, siendo necesaria la educación para generar la aceptación de su uso crónico. A su vez destacó que el uso de calculadores que grafican el RCVG a 10 años podría facilitar la aceptación.

Costos: el panel consideró que los beneficios en reducción de morbilidad y mortalidad justifican la utilización de los recursos y además ahorra los costos directos e indirectos asociados a los eventos que evita.

Implementabilidad: el panel estimó que es fácil de implementar, aunque podría requerir pequeñas transformaciones en el sistema: capacitación a los equipos de salud y aumento de la provisión del insumo mejorando la accesibilidad.



Conclusiones del panel: el panel acordó que se cuenta con evidencia consistente sobre la eficacia y seguridad de las estatinas de intensidad moderada en prevención primaria, siendo de mayor magnitud a mayor RCV basal; que los beneficios de las estatinas en prevención primaria de eventos CV supera a los riesgos potenciales de su aplicación; que la mayoría de las personas informadas querría recibir la intervención si la reducción del riesgo es sustancial; que los beneficios de las estatinas, ahorrando eventos y gastos futuros, justifica invertir en su provisión y que es fácil de implementar con pequeñas transformaciones en el sistema. El panel alcanzó consenso en recomendar **FUERTEMENTE A FAVOR** del uso de estatinas de intensidad moderada en personas de 40 años y más que presenten 3 o más FRCV o RCVG a 10 años igual o mayor al 10% con calidad global de evidencia alta y **CONDICIONAL A FAVOR** de no retrasar su inicio aguardando la determinación del perfil lipídico.

HIPERCOLESTEROLEMIA CON VALORES MUY ELEVADOS

Justificación: en su forma homocigota, HF es una enfermedad genética muy poco frecuente caracterizada por altos niveles de LDL, ECV grave y precoz y, finalmente, muerte prematura. Sin embargo, su forma heterocigota afecta aproximadamente a 1 en 500 individuos, quienes presentan valores de colesterol más bajos que en la forma homocigota, pero por encima de la media poblacional (CT igual o mayor a 300 mg/dl o LDL igual o mayor a 190 mg/dl). Muchas de las personas que se ven afectadas por esta enfermedad poseen mutaciones en el gen LDLR que codifica para el receptor de LDL o bien, en el gen que codifica para la ApoB. Otras mutaciones más raras en los genes APOB y PCSK9 tienen consecuencias funcionales similares, aunque en todos los casos el RR de muerte de las personas con HF no tratadas con estatinas es tres a cuatro veces mayor que el de la población general.

Desde principios de la década de los 90 existe evidencia que el uso terapéutico de estatinas en la práctica clínica habitual ha mejorado notablemente el pronóstico de las personas diagnosticadas con HF. Una cohorte prospectiva en prevención primaria n=2.146 con HF con seguimiento mayor a 8 años mostró que el tratamiento con estatinas descendió significativamente la incidencia de cualquier manifestación de EC (Hazard ratio (HR) 0,24 IC95% 0,18 a 0,30; p<0,001). Si bien el riesgo de IAM en las personas tratadas podría ser algo mayor que el de la población general (HR 1,44 IC95% 0,80 a 2,60; p=0,23), el riesgo de quienes no recibieron tratamiento fue casi 9 veces superior (HR 8,69 IC95% 4,77 a 15,82; p<0,001).



Conclusiones: La HF, especialmente su forma heterocigota es relativamente frecuente, quienes la padecen presentan un riesgo muy aumentado de presentar eventos ECVM con RR de muerte prematura 3 a 4 veces superior a la población general y su detección temprana permitiría instaurar en forma precoz tratamientos efectivos y seguros para reducir drásticamente su riesgo, por lo que ante valores iguales o mayores a 300 mg/dl de CT, o 190 mg/dl de LDL, se concluye recomendar **FUERTEMENTE A FAVOR** de iniciar en forma inmediata tratamiento con estatinas de alta intensidad y realizar interconsulta con profesional con experticia para descartar HF.

Recomendación Primordial (motherhood statement)

1b. En población adulta con diabetes mellitus, sin ECV establecida, ¿Cuál es la efectividad de las estatinas para reducir el colesterol y prevenir eventos?

Resumen de los hallazgos: En personas con DM2 sin ECV, las estatinas (intensidad moderada) comparado con placebo, muy probablemente reduzcan la mortalidad total (RR 0,78 IC95% 0,59 a 1,03) con MODERADA confianza; reducen los ECVM y muerte total y/o cardiovascular (RR 0,76 IC95% 0,68 a 0,84) con ALTA confianza; y reducen los IAM y ACV (RR 0,70 IC95% 0,57 a 0,86) con ALTA confianza. Los beneficios se obtienen por tratar aproximadamente a 26 personas con DM2 durante 5 años para prevenir un ECVM o muerte. Los estudios presentaban medias de edad con rango entre 58,2 a 63 años.

Calidad global de la evidencia: ALTA.

Balance entre beneficios y riesgos: El panel consideró que existe una clara reducción de ECVM con un perfil de seguridad aceptable en cuanto a la ocurrencia de los EA más frecuentes asociados a las estatinas, por lo que el balance se inclina fuertemente hacia la intervención sumado a que no presentan riesgo de desarrollar diabetes, efecto adverso asociado al uso de estatinas.

Aceptabilidad: El panel acordó que la mayoría de las personas, adecuadamente informadas, aceptarían recibir la intervención, dado el alto riesgo que implica tener diabetes y los beneficios que aportan las estatinas para reducir el riesgo de desarrollar eventos serios con buen perfil de seguridad.

Costos: El panel consideró que los beneficios de aplicar la intervención justifican la utilización de los recursos que conlleva. A su vez, el costo de adquisición de la estatina se vería ampliamente superado por el gasto en salud que ocasiona atender las complicaciones CV de la diabetes.

Implementabilidad: El panel manifestó que es una intervención fácil de implementar, pero podría requerir pequeñas transformaciones en el sistema como mayor disponibilidad de recursos, fármacos, capacitación del personal; facilitando la accesibilidad manteniendo la compra centralizada y distribución a las provincias.



Conclusiones del panel: El panel acordó que se cuenta con evidencia de alta calidad que avala el tratamiento con estatinas en prevención primaria de ECVM en personas con diabetes mayores de 40 años. Consideró que los amplios beneficios en reducción de IAM, ACV y muerte supera ampliamente a los riesgos y justifica invertir en su provisión y que la intervención es fácil de implementar con pequeñas transformaciones en el sistema. El panel alcanzó consenso en recomendar **FUERTEMENTE A FAVOR** del uso de estatinas de intensidad moderada en personas con diabetes de 40 o más años.

1c. En población adulta con ERC sin ECV establecida, ¿Cuál es la efectividad de las estatinas para reducir el colesterol y prevenir eventos?

Resumen de los hallazgos: en personas sin ECV establecida que presentan ERC en estadios G3a a G5 sin requerimiento de diálisis o trasplante, las estatinas (intensidad moderada) comparado con placebo, muy probablemente disminuyan la mortalidad por todas las causas (RR 0,71 IC95% 0,57 a 0,89) con MODERADA confianza; muy probablemente disminuyan la mortalidad cardiovascular (RR 0,77 IC95% 0,69 a 0,87) con MODERADA confianza; disminuyen los IAM (RR 0,66 IC95% 0,50 a 0,86) con ALTA confianza; muy probablemente disminuyan los ACV (RR 0,73 IC95% 0,50 a 1,06) con MODERADA confianza; y disminuyen los ECVM (RR 0,72 IC95% 0,66 a 0,79) con ALTA confianza. La edad media en los estudios fue entre 54 a 56,9 años.

En personas sin ECV establecida que presentan ERC y se encuentran en diálisis, las estatinas reducen un 43% los niveles basales de LDL con ALTA confianza; muy probablemente no modifiquen la ocurrencia de IAM o ACV no fatales (RR 0,94 IC95% 0,79 a 1,11) con MODERADA confianza; muy probablemente no modifiquen ECVM (HR 0,96 IC95% 0,84 a 1,11), con MODERADA confianza; y muy probablemente no modifique la mortalidad por todas las causas (HR 0,96 IC95% 0,86 a 1,07) con MODERADA confianza.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Balance entre beneficios y riesgos: El panel consideró que en personas con ERC estadios G3a a G5, sin requerimiento de diálisis o trasplante, existe una clara reducción de eventos CV asociada al uso de estatinas en prevención primaria con un perfil de seguridad adecuado, por lo que el beneficio clínico de la intervención supera ampliamente a los potenciales riesgos. En cambio, en aquellas personas que se encuentran en diálisis los beneficios del inicio de estatinas no son tan claros ya que reducen el CT y LDL, pero sin reducción de ECVM por lo que los riesgos e incomodidades de la intervención superarían a los potenciales beneficios.

Aceptabilidad: El panel consideró que la mayor parte de las personas con ERC, sin requerimiento de diálisis y adecuadamente informadas, probablemente acepte recibir la intervención, pero muchas podrían no preferirla porque suelen estar polimedicatedas y sumar otro fármaco implicaría más incomodidades y costos.



Costos: En su mayoría el panel consideró que la ERC conlleva altos gastos y esta pequeña intervención farmacológica presenta un balance positivo en personas sin requerimiento de diálisis ya que contribuye a disminuir eventos graves y ahorra los costos de su atención; pero no así en personas que requieren terapia sustitutiva.

Implementabilidad: El panel consideró que la intervención sería fácil de implementar con transformaciones generalmente pequeñas del sistema, como capacitación, aumento de los volúmenes de compra y equidad de acceso.

Conclusiones del panel: En su mayoría el panel consideró que en personas con ERC estadios G3a a G5, sin requerimiento de diálisis o trasplante, existe una clara reducción de ECVM asociada al uso de estatinas en prevención primaria con un balance positivo a favor de la intervención; que la mayor parte de las personas, sin requerimiento de diálisis y adecuadamente informadas, probablemente acepten recibir la intervención, pero otras podrían no aceptarla; que los beneficios de estatinas justifica los costos de invertir en su adquisición, ahorrando eventos y gastos futuros y probablemente sea fácil de implementar con pequeñas transformaciones del sistema; pero no así en personas con requerimiento de diálisis o trasplante.

El panel alcanzó consenso en recomendar **FUERTEMENTE A FAVOR** del uso de estatinas de intensidad moderada en personas con ERC estadios G3a a G5 sin requerimiento de diálisis o trasplante y **CONDICIONAL EN CONTRA** de iniciar tratamiento en aquellas con requerimiento de diálisis o trasplante renal.

1d. En población adulta igual o mayor de 70 años, ¿Cuál es la efectividad de las estatinas para reducir el colesterol y prevenir eventos?

Resumen de los hallazgos: En personas sin ECV establecida con 70 años o más, las estatinas reducen los ACV (RR 0,76 IC95% 0,63 a 0,93) con ALTA confianza; los IAM (RR 0,61 IC95% 0,43 a 0,85) con ALTA confianza; muy probablemente reduzcan la mortalidad cardiovascular (RR 0,91 IC95% 0,69 a 31 1,20) con MODERADA confianza; y la mortalidad por todas las causas (RR 0,94 IC95% 0,86 a 1,04) con MODERADA confianza.

Calidad global de la evidencia: ALTA.

En personas sin ECV establecida con **expectativa de vida reducida** o en etapa terminal, la suspensión de estatinas, en comparación con su continuación, probablemente mejore la calidad de vida con MODERADA confianza; probablemente no aumente el riesgo de ECVM con MODERADA confianza; y probablemente no aumente la mortalidad a los 60 días con MODERADA confianza.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.



Balance entre beneficios y riesgos: El panel consideró que los beneficios de las estatinas en reducción de ECVM a mediano y largo plazo superan ampliamente el potencial riesgo en esta subpoblación por lo que, en aquellas personas con expectativa de vida de tres o más años, el balance se inclina claramente en favor de la intervención. Sin embargo, en personas con expectativa de vida limitada (menor a un año) en quienes se prioriza la calidad de vida por sobre otros desenlaces clínicos, la intervención tendría un balance negativo ya que probablemente el tratamiento no ofrezca ventajas, al tiempo que podría comprometer la calidad de vida y aumentar el riesgo de efectos adversos e interacciones medicamentosas en un escenario de polimedication.

Aceptabilidad: El panel consideró que la valoración de los beneficios de las estatinas sería alta en la mayor parte de los casos y aceptarían tomar una medicación diaria que les prolonga la vida y retrasa ECVM, aunque en muchos, especialmente personas con enfermedades en etapa terminal, podrían rechazarla por encontrarse polimedicadas, destacando la importancia de brindar educación para favorecer la toma de decisiones informadas.

Costos: En población general de 70 o más años de edad que tengan expectativa de vida de tres o más años, en su mayoría el panel consideró que la ECV es de muy alta frecuencia por lo que su reducción tiene alto impacto, presentando la intervención un balance positivo entre los beneficios y los riesgos, incluso cuando el aumento en la expectativa de vida pueda implicar gastos asociados a la atención de otras patologías. En cambio, en personas que presenten enfermedades en etapa terminal con expectativa de vida menor a 1 año, el panel, en su mayoría, consideró que el beneficio de aplicar la intervención no es tan claro, al tiempo que su suspensión evita gastos innecesarios y probablemente mejore la calidad de vida sin impacto en la mortalidad, por lo que el balance se inclinaría en contra de la intervención.

Implementabilidad: El panel consideró que la intervención sería factible mediante la capacitación y sensibilización en la implementación de la GPC, que se requiere trabajar en garantizar acceso a la medicación, con eventuales modificaciones del mecanismo actual de compra y provisión de medicamentos. Adicionalmente, debido a la polifarmacia de este subgrupo etario complejo, se requiere disponibilidad de consultas frecuentes con enfoque multidisciplinario para el seguimiento. Con respecto a la desprescripción, será necesario incorporar educación para los profesionales de la salud, brindar herramientas de comunicación y empoderar a la comunidad sobre las decisiones compartidas en salud.

Conclusiones del panel: En su mayoría el panel concluyó que en personas de 70 o más años de edad con expectativa de vida de tres o más años, los beneficios de las estatinas en reducción de ECVM supera a los riesgos y costos de la intervención, la mayor parte de las personas querrían recibir la intervención aunque algunas podrían rechazarla y que es factible de implementar aunque son necesarias



pequeñas modificaciones en el sistema que incluyan capacitación, mejora en la provisión del fármaco y acceso a consultas de seguimiento. Por otro lado, agregó que, en personas con expectativa de vida limitada, los beneficios no son tan claros y se verían superados por las incomodidades, riesgos y costos de la toma de otro medicamento más en un contexto de polifarmacia, contándose con evidencia que la desprescripción mejora la calidad de vida sin aumento de la mortalidad.

El panel alcanzó consenso en recomendar **FUERTEMENTE A FAVOR** del uso de estatinas en personas de 70 o más años de edad con expectativa de vida de tres o más años y **CONDICIONAL A FAVOR** de la desprescripción en quienes presenten enfermedades en etapa terminal con expectativa de vida menor a un año, para alcanzar un mejor balance entre los beneficios y los riesgos.

EZETIMIBE

2. En población general adulta sin ECV establecida ¿Cuál es la efectividad del ezetimibe (solo o combinado con estatinas) para reducir el colesterol y prevenir eventos?

- Comparador: placebo/estatinas.
- Desenlaces: ECVM (generalmente IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) y mortalidad. Reducción del CT/LDL/TG. EA: rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros.

Resumen de los hallazgos: No se encontraron estudios en prevención primaria que hayan evaluado la reducción de ECVM de ezetimibe en monoterapia comparado con placebo ni estudios que hayan evaluado ezetimibe asociado a estatinas comparado con estatinas.

En personas adultas sin ECV, el **ezetimibe como monoterapia** comparada con placebo, redujo la concentración plasmática de CT un 12% con MODERADA confianza, la concentración plasmática de LDL un 18% con MODERADA confianza y la concentración plasmática de TG un 2% con BAJA confianza, aunque produjo un aumento del 2% en la concentración plasmática de HDL con MODERADA confianza; tratándose todos de desenlaces subrogados (perfil lipídico).

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

A partir de evidencia indirecta del estudio IMPROVE IT de prevención secundaria (postinfarto agudo de miocardio), en personas sin ECV establecida con muy alto RCVG, el **ezetimibe combinado con estatinas** en comparación con estatinas, no reduciría la mortalidad por todas las causas (RR 0,98 IC95% 0,91 a 1,05) con BAJA confianza; no reduciría la mortalidad cardiovascular (RR 1,00 IC95% 0,89 a 1,12) con BAJA confianza; podría reducir poco los ECVM (RR 0,94 IC95% 0,90 a 0,98) con BAJA confianza; podría contribuir poco a reducir IAM no fatal (RR 0,88 IC95% 0,81 a 0,95) con BAJA confianza; y contribuiría poco a reducir ACV no fatal (RR 0,83 IC95% 0,71 a 0,97) con BAJA confianza. En cuanto a la seguridad, muy



probablemente no aumenta el riesgo de hepatopatía (RR 1,14 IC95% 0,96 a 1,35) con MODERADA confianza, y probablemente no aumenta el riesgo de miopatía (RR 1,31 IC95% 0,72 a 2,38) con MODERADA confianza.

En personas con ERC G3a a G5, el **ezetimibe combinado con estatinas**, en comparación con placebo, disminuye los ECV (RR 0,83 IC95% 0,74 a 0,94) con ALTA confianza; disminuye los ACV isquémicos (RR 0,75 IC95% 0,60 a 0,93) con ALTA confianza; probablemente disminuya los IAM fatales o no (RR 0,92 IC95% 0,76 a 1,11) con MODERADA confianza, por efecto atribuible a la estatina.

Calidad global de la evidencia: BAJA.

Balance entre beneficios y riesgos: El panel consideró que de ezetimibe como monoterapia sólo se evaluó la reducción de los niveles de lípidos y no hay estudios de reducción de ECV; por lo que la intervención presentaría un balance negativo entre los beneficios y los riesgos como fármacos de primera línea. Sin embargo, por ser una droga accesible y con baja tasa de eventos adversos, podría tener un balance positivo pero estrecho, asociado a estatinas, en un subgrupo muy reducido de la población sin ECV establecida que presente alto RCVG y no toleran estatinas de moderada intensidad.

Aceptabilidad: El panel consideró que el ezetimibe no es un medicamento frecuentemente demandado, por lo que la mayoría de las personas bien informadas probablemente preferirá no usarlo si se le explica que no le aportaría beneficios relevantes, en cambio lo aceptaría si se le explica que por su alto RCVG e imposibilidad de tolerar dosis suficientes de estatinas, el ezetimibe podría aportarle un pequeño beneficio con baja chance de EA, asociado a dosis bajas de estatinas.

Costos: El panel consideró que en la mayoría de los casos el balance se inclinaría en contra de la intervención (ezetimibe solo o combinado con estatinas en primera línea) al no haber reducción de ECV.

Implementabilidad: El panel consideró que la intervención (ezetimibe combinado con estatinas ante intolerancia a dosis mayores de estatina) podría implementarse con pequeñas transformaciones en el sistema de salud.

Conclusiones del panel: El panel acordó que la única evidencia sobre la eficacia de ezetimibe asociado a estatina de moderada intensidad vs estatina para reducir ligeramente eventos cardiovasculares no fatales, proviene de un estudio de prevención secundaria. En prevención primaria, el ezetimibe en monoterapia sólo fue evaluado en reducción de lípidos, y asociado a estatinas solo fue evaluado contra placebo, por lo que consideró que el ezetimibe en prevención primaria probablemente presente un balance negativo o neutro en la mayoría de los casos, pudiendo aportar un pequeño beneficio asociado a estatinas en personas con alto RCV. Consideró que las preferencias dependerán principalmente de la



recomendación médica, que, en la mayoría de los casos, los escasos beneficios de la intervención no justifican el uso de recursos, pero podría implementarse con pequeñas transformaciones en el sistema de salud. El panel alcanzó consenso en recomendar la recomendación **CONDICIONAL EN CONTRA** del uso de ezetimibe solo o asociado a estatina como fármaco de primera línea para el manejo de los lípidos y **CONDICIONAL A FAVOR** del uso de ezetimibe asociado a estatinas de baja intensidad en un subgrupo reducido de personas con alto RCVG que no toleren dosis mayores de estatinas.

FIBRATOS

3. En población adulta sin ECV establecida ¿Cuál es la efectividad de los fibratos (solos o combinados con estatinas) para reducir el colesterol y prevenir eventos?

- Comparador: placebo/estatinas.
- Desenlaces: ECVM (generalmente IAM, ACV), mortalidad cardiovascular y mortalidad total. Reducción del CT/LDL/TG. EA: rabdomiólisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros.

Resumen de los hallazgos: En personas mayoritariamente con DM2, sin ECV establecida, **los fibratos en monoterapia vs placebo o combinados con estatinas vs estatinas (analizados en forma agrupada)**, podrían no modificar la mortalidad global (RR 1,01 IC95% 0,81 a 1,26) con BAJA confianza; podrían no modificar la mortalidad cardiovascular (RR 1,01 IC95% 0,76 a 1,35) con BAJA confianza; muy probablemente disminuya el desenlace combinado que incluye muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal (RR 0,84 IC95% 0,79 a 0,96) con MODERADA confianza; muy probablemente disminuya el IAM (RR 0,84 IC95% 0,79 a 0,96) con MODERADA confianza y reducen los IAM y ACV (RR 0,79 IC95% 0,68 a 0,92) con MODERADA confianza. En cuanto a la seguridad, podrían no aumentar la tasa de abandono por EA (RR 1,38 IC95% 0,71 a 2,68) con BAJA confianza.

En personas sin ECV establecida, que **no presentan diabetes** la **monoterapia** con fibratos comparado con placebo, muy probablemente no modifique la mortalidad total (RR 1,11 IC95% 0,95 a 1,28) con MODERADA confianza; probablemente no modifique la mortalidad cardiovascular (RR 1,08 IC95% 0,86 a 1,36) con MODERADA confianza; disminuyen IAM no fatal (RR 0,70 IC95% 0,58 a 0,84) con ALTA confianza; y muy probablemente reduzcan ACV isquémico (RR 0,89 IC95% 0,72 a 1,11) con MODERADA confianza.

La población de estos estudios presentaba mayoritariamente hipertrigliceridemia.

Calidad global de la evidencia: BAJA.



Balance entre beneficios y riesgos: El panel acordó que los fibratos presentan un balance positivo estrecho inferior al de las estatinas, dado su perfil de EA y su modesta reducción en ECVM, principalmente IAM, sin impacto en la mortalidad, por lo que no se consideran fármacos de primera línea en prevención CV. Sin embargo, podrían tener un lugar en aquellas personas que presentan hipertrigliceridemia, requieren estatinas y no las toleran.

Aceptabilidad: El panel manifestó que los fibratos no son fármacos habitualmente requeridos por lo que las preferencias de las personas podrían estar principalmente determinadas por la información que brinde el equipo de salud. De modo que la mayor parte de las personas bien informadas probablemente prefiera no usar fibratos como primera línea del tratamiento y aquellas con alto RCV que tengan baja o nula tolerancia a las estatinas, podrían aceptar recibirlos.

Costos: Dado su modesto beneficio neto, el panel consideró que, en la mayoría de los casos, el balance se inclinaría en contra de la intervención como opción de primera línea.

Implementabilidad: El panel consideró que, si fuera necesario, la intervención podría implementarse con pequeñas transformaciones en el sistema de salud.

Conclusiones del panel: El panel consideró que si bien los fibratos cuentan con evidencia de moderada calidad en reducción de IAM, presentan un balance positivo estrecho muy inferior al de las estatinas, por lo que no constituyen fármacos de primera línea en prevención CV ; que al no ser fármacos especialmente requeridos por las personas, sus preferencias estarían principalmente determinadas por la información brindada por el equipo de salud; y que los beneficios de aplicar la intervención no justifican el uso de recursos, pero podría implementarse con pequeñas transformaciones en el sistema de salud. El panel alcanzó consenso en recomendar **CONDICIONALMENTE EN CONTRA** del uso de fibratos solo o asociado a estatina como fármacos de primera línea para el manejo de los lípidos y **CONDICIONALMENTE A FAVOR** del uso de fibratos en personas con o sin diabetes mellitus, sin ECV establecida (prevención primaria) que presentan hipertrigliceridemia, requieren estatinas y no las toleran.

OMEGA-3

4. En población adulta con o sin ECV establecida ¿Cuál es la efectividad del omega-3 solo o asociado a estatinas para reducir el colesterol y prevenir eventos?

- Comparador: placebo/estatinas.
- Desenlaces: ECVM (generalmente IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) y mortalidad. Reducción del CT/LDL/TG. EA: incidencia de diabetes, EA serios, abandono por EA.



Resumen de los hallazgos: En población adulta con o sin ECV establecida, la mayor ingesta de grasas omega-3 (en cápsulas o cambios dietarios) comparado con control (menor ingesta de grasas omega-3 o dieta habitual) produce poco o ningún efecto en la mortalidad por todas las causas (RR 0,97 IC95% 0,93 a 1,01) con ALTA confianza; es probable que produzca poca o ninguna reducción en la mortalidad cardiovascular (RR 0,92 IC95% 0,86 a 0,99) con MODERADA confianza; podría producir poca o ninguna reducción en la mortalidad por enfermedad coronaria (RR 0,90 IC95% 0,81 a 1,00) con BAJA confianza; podría reducir ligeramente el IAM (RR 0,91 IC95% 0,85 a 0,97) con BAJA confianza; muy probablemente no reduzca el ACV (RR 1,02 IC95% 0,94 a 1,12) con MODERADA confianza; produce poco o ningún efecto en los ECVM (RR 0,96 IC95% 0,92 a 1,01) con ALTA confianza. No se reportaron EA.

Calidad global de la evidencia: BAJA.

Balance entre beneficios y riesgos: El panel en su mayoría consideró que el omega-3 si bien reduce los TG, tendría poco o ningún beneficio en la mayoría de los desenlaces críticos y que los beneficios podrían alcanzarse con los cambios dietarios, al tiempo que, la utilización de suplementos farmacológicos de estos ácidos grasos podría ir en detrimento del uso de estatinas.

Aceptabilidad: El panel manifestó que las personas adecuadamente informadas no elegirían recibir suplementos de omega-3, aunque muchas otras podrían preferirlos ya que existe la creencia de que serían beneficiosos por tratarse de productos símil naturales. En este sentido destacó la necesidad de brindar información adecuada por parte del equipo de salud para la toma de decisiones informadas.

Costos: Dado su modesto beneficio neto, la mayor parte del panel consideró que el balance se inclinaría en contra de la intervención (por costo elevado para beneficio marginal), pudiendo trabajarse en el asesoramiento dietario para cubrir el aporte nutricional sin recurrir a una prescripción farmacológica. Adicionalmente estos suplementos no suelen estar cubiertos por la seguridad social ni los seguros privados, ni están disponibles en los efectores públicos, lo que resulta en un elevado desembolso de bolsillo.

Implementabilidad: El panel consideró que la intervención podría implementarse sin grandes transformaciones en el sistema de salud.

Conclusiones del panel: El panel consideró que el ácido graso omega-3, reduce los TG, podría reducir ligeramente el IAM, probablemente no reduzca el ACV y tendría poco o ningún efecto sobre la mortalidad; que los beneficios podrían alcanzarse con cambios dietarios, al tiempo que el uso de suplementos de omega-3, podría ir en detrimento del uso de estatinas, por lo que los suplementos tendrían un balance negativo o neutro entre los beneficios y los riesgos; que las personas informadas podrían rechazar la intervención, aunque otros, por considerarlos



“productos naturales” podrían preferirlos; que los escasos beneficios de la intervención no justifica invertir en su provisión pero que podría implementarse sin grandes transformaciones en el sistema de salud. El panel alcanzó consenso en recomendar **CONDICIONALMENTE EN CONTRA** del uso de suplementos de omega-3 tanto en prevención primaria como secundaria de ECVM.

ASPIRINA

5. En población adulta sin ECV establecida, ¿Cuál es la efectividad de la aspirina para prevenir eventos?

- Comparador: placebo
- Desenlaces: ECVM; (generalmente IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) y mortalidad. EA: ACV hemorrágico, sangrado mayor, menor, gastrointestinal, otros.

Resumen de los hallazgos: En personas sin ECV establecida el tratamiento con dosis baja de AAS muy probablemente reduzca los ECVM (HR 0,89 IC95% 0,84 a 0,95) con un NNT estimado en 265, con MODERADA confianza; muy probablemente reduzca el IAM no fatal (HR 0,85 IC95% 0,73 a 0,99; NNT=526) con MODERADA confianza y muy probablemente reduzca el ACV isquémico (HR 0,81 IC95% 0,76 a 0,87; NNT=501) con MODERADA confianza. A su vez, la AAS incrementa el sangrado mayor (HR 1,43 IC95% 1,30 a 1,56, NND de 210) con ALTA confianza; aumenta el ACV hemorrágico (HR 1,34 IC95% 1,14 a 1,57, NND de 939) con ALTA confianza y aumenta el sangrado gastrointestinal (HR 1,56 IC95% 1,38 a 1,78, NND 334) con ALTA confianza.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Balance entre beneficios y riesgos: El panel consideró que, en prevención primaria, la pequeña reducción de eventos isquémicos que conlleva el empleo de AAS se contrarresta con un incremento equivalente en el riesgo de sangrados mayores, por lo que en la mayoría de los casos la intervención presentaría un balance neutro o negativo.

Aceptabilidad: El panel expresó que el tratamiento con AAS cuenta con amplia aceptación por parte de la población; sin embargo, si se explica el estrecho margen entre los beneficios y riesgos potenciales (muchas veces subvalorados) la mayoría de las personas informadas optaría por no iniciar el tratamiento. Aunque señaló que quienes ya la reciben, podrían preferirla.

Costos: El panel manifestó que, si bien es una intervención de bajo costo, por su perfil de eficacia y seguridad, no se justifica invertir en su provisión para su uso sistemático en prevención primaria.

Implementabilidad: La intervención sería fácil de implementar sin grandes transformaciones en el sistema de salud, pero no se justifica para su uso sistemático en prevención primaria.



Conclusiones del panel: El panel consideró que si bien, en términos relativos, los beneficios de la AAS son similares tanto en prevención primaria como secundaria, en términos absolutos la ocurrencia de eventos en el primer escenario es mucho menor, por lo que la magnitud del beneficio es más modesta y se neutraliza en gran parte por el riesgo aumentado de sangrados menores y mayores. Por otro lado, los estudios que evaluaron el rol de la AAS en prevención primaria han tenido baja o nula utilización de estatinas, por lo que no puede establecerse si el pequeño beneficio observado con AAS en prevención primaria se mantiene en personas que utilizan estatinas o, si en cambio, este tratamiento solo incrementaría innecesariamente el riesgo de hemorragias mayores.

En relación a las preferencias, manifestó que, si bien la AAS cuenta con amplia aceptación, la mayor parte de las personas informadas, elegirían no recibir la intervención; en relación a los costos, que no se justifica invertir en su aplicación sistemática en prevención primaria por más que pudiera implementarse sin requerir grandes transformaciones en el sistema de salud.

El panel alcanzó consenso en **recomendar CONDICIONALMENTE EN CONTRA** del uso sistemático de AAS en prevención primaria.



Prevención secundaria: En población adulta con enfermedad cardiovascular establecida

ESTATINAS

6. En población con ECV establecida (incluye subpoblaciones diabetes, ERC) ¿Cuál es la dosis de estatinas efectiva para reducir el colesterol y prevenir nuevos eventos?

- Comparador: placebo/intensidades de estatinas.
- Desenlaces: ECVM (generalmente IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) y mortalidad. Reducción del CT/LDL. Efectos adversos: rabdomiólisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros.

Resumen de los hallazgos: En personas con ECV establecida, los esquemas de **estatinas de moderada a alta intensidad** comparado con **placebo**, reducen la mortalidad por todas las causas (RR 0,87 IC95% 0,83 a 0,91) con ALTA confianza; reducen la mortalidad cardiovascular (RR 0,78 IC95% 0,71 a 0,86) con ALTA confianza; reducen los ECVM (RR 0,78 IC95% 0,76 a 0,81) con ALTA confianza; reducen los IAM (RR 0,71 IC95% 0,66 a 0,76) con ALTA confianza; reducen la necesidad de revascularización coronaria (RR 0,75 IC95% 0,72 a 0,79) con ALTA confianza; y reducen los ACV (RR 0,85 IC95% 0,80 a 0,91) con ALTA confianza.

En personas con ECV establecida, **las estatinas de alta intensidad** comparado con **estatinas de moderada intensidad**, muy probablemente sean similares para mortalidad por todas las causas (RR 0,95 IC95% 0,87 a 1,03) con MODERADA confianza; muy probablemente sean similares para mortalidad cardiovascular (RR 0,93 IC95% 0,81 a 1,07) con MODERADA confianza; reducen ligeramente ECVM (RR 0,85 IC95% 0,82 a 0,89) con ALTA confianza; reducen ligeramente IAM (RR 0,85 IC95% 0,76 a 0,94) con ALTA confianza; reducen ligeramente la revascularización coronaria (RR 0,81 IC95% 0,76 a 0,85) con ALTA confianza; y reducen ligeramente el ACV (RR 0,84 IC95% 0,71 a 0,99) con ALTA confianza.

En términos de seguridad, estatinas de alta intensidad respecto a moderada intensidad no producen diferencia en cuanto a incidencia de cáncer (RR 1,02 IC95% 0,89 a 1,18) con ALTA confianza; aumentan las mialgias (RR 1,86 IC95% 1,35 a 2,57) con ALTA confianza; aumentan ligeramente el riesgo de rabdomiólisis (RR 4,15 IC95% 2,27 a 7,59) con ALTA confianza; producen alteración hepática (RR 5,15 IC95% 3,32 a 7,96) con ALTA confianza; y muy probablemente aumenten la incidencia de diabetes (RR 1,07 IC95% 0,96 a 1,19) con MODERADA confianza.

Calidad global de la evidencia: ALTA.

La simvastatina a altas dosis (80 mg/día) en particular, comparado con simvastatina 20 mg/día, muy probablemente aumente mucho los casos de rabdomiólisis (RR 10,31 IC95% 1,32 a 80,78) con MODERADA confianza; y muy



probablemente aumente mucho los casos de miopatía (RR 18,71 IC95% 5,83 a 59,99) con MODERADA confianza.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Balance entre riesgo y beneficio: El panel consideró, con unanimidad, que existe un claro beneficio en reducción de ECVM y mortalidad en quienes ya presentan ECV, balance que supera ampliamente los potenciales EA asociados a las estatinas, siendo mayores los beneficios de las estatinas de alta intensidad respecto a las de moderada intensidad, aunque con riesgo de eventos adversos también algo mayores. A su vez, destacó que la simvastatina a dosis de 80 mg presenta un riesgo muy aumentado de eventos adversos incluso serios, por lo que el balance se inclinaría en contra de iniciar la intervención.

Aceptabilidad: El panel manifestó que la mayoría de las personas aceptaría recibir la intervención ya que en prevención secundaria son mucho más permeables a las recomendaciones médicas debido al impacto psicológico social que genera un evento cardiovascular. Sin embargo, algunos podrían no preferirla por tratarse de altas dosis, destacando la importancia de brindar educación para favorecer la toma de decisiones informadas.

Costos: El panel consideró que se trata de una intervención con un costo relativamente bajo, y que en el escenario de prevención secundaria la relación costo-beneficio es ampliamente favorable para su utilización.

Implementabilidad: Debido a su bajo costo y amplia aceptación, debería ser sencilla de realizar, ya que no requiere de grandes transformaciones en el sistema de salud. Sin embargo, debería garantizarse su acceso.

Conclusiones del panel: El panel consideró que las estatinas en prevención secundaria, a excepción de simvastatina a dosis de 80 mg/día, son efectivas y seguras y constituyen un estándar de atención indiscutible en esta población. Consideró que la mayoría de las personas informadas aceptaría recibir la intervención, sus amplios beneficios justifican la utilización de los recursos y es factible su implementación sin grandes transformaciones en el sistema de salud, debiendo garantizarse su acceso.

El panel alcanzó consenso en recomendar **FUERTEMENTE A FAVOR** del uso de estatinas de alta intensidad en todas las personas con ECV establecida (o de intensidad moderada cuando no toleren dosis mayores) y **FUERTEMENTE EN CONTRA** de iniciar simvastatina a dosis de 80 mg/día.



EZETIMIBE

7. En población adulta con ECV establecida (prevención secundaria), ¿Cuál es la efectividad del ezetimibe (solo o combinado con estatinas) para reducir el colesterol y prevenir eventos?

- Comparador: placebo/estatinas.
- Desenlaces: ECVM; (generalmente IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) y mortalidad. Reducción del CT/LDL. EA (rhabdomiolisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros).

Resumen de los hallazgos: No se encontraron estudios en prevención secundaria que hayan evaluado la reducción de ECVM de ezetimibe en monoterapia comparado con placebo. En personas con ECV establecida, **el ezetimibe asociado a estatinas de moderada intensidad**, comparado con **monoterapia de estatinas de moderada intensidad** muy probablemente no reduzca la mortalidad por todas las causas (RR 0,99 IC95% 0,91 a 1,07) con MODERADA confianza; muy probablemente no reduzca la mortalidad cardiovascular (RR 1,00 IC95% 0,89 a 1,13) con MODERADA confianza; muy probablemente reduzca el IAM no fatal (RR 0,87 IC95% 0,80 a 0,95) con MODERADA confianza; y muy probablemente reduzca poco el ACV no fatal (RR 0,86 IC95% 0,74 a 1,00) con MODERADA confianza.

Calidad global de la evidencia: MODERADA.

Balance entre riesgo y beneficio: El panel consideró que, aunque el beneficio de la combinación de ezetimibe con estatinas en reducción del IAM y ACV no fatal es modesto, el ezetimibe presenta un buen perfil de seguridad, por lo que el balance se inclina en favor de la intervención.

Aceptabilidad: El panel manifestó que en el escenario de prevención secundaria las personas se encuentran muy receptivas a recibir medicación hipolipemiante por lo que la mayoría de las que se encuentren informadas preferiría recibir la intervención, y su disponibilidad en píldoras combinadas, facilita la adherencia.

Costos: Dado que las píldoras combinadas presentan un costo similar al de estatinas en monodroga, el panel consideró que el costo no suele ser una limitante.

Implementabilidad: el panel consideró que, en prevención secundaria, el beneficio de adicionar ezetimibe al tratamiento con estatinas de moderada intensidad es modesto, pero no incrementaría el riesgo, la mayoría de las personas informadas aceptarían recibir la intervención y la intervención sería fácil de implementar, con pequeñas transformaciones en el sistema que incluyan capacitación y la adquisición de presentaciones que combinan los dos fármacos en un solo comprimido.

Conclusiones del panel: El panel consideró que los beneficios de adicionar ezetimibe al tratamiento con estatinas de moderada intensidad aporta un beneficio modesto



en reducción de IAM, pero no aumentaría el riesgo; que la mayoría de las personas informadas preferiría recibir la intervención; que sería fácil de implementar sin grandes transformaciones del sistema y que la adquisición de presentaciones que combinan los dos fármacos en un solo comprimido no incrementaría excesivamente los costos. El panel alcanzó consenso en la recomendación **CONDICIONALMENTE A FAVOR** de adicionar ezetimibe en prevención secundaria, en quienes reciben estatinas de moderada intensidad por no tolerar dosis mayores.

FIBRATOS

8. En población adulta con ECV establecida, ¿Cuál es la efectividad de los fibratos (solo o asociados a estatinas) para reducir el colesterol y prevenir nuevos eventos?

- Comparador: placebo/estatinas.
- Desenlaces: ECVM; (generalmente IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) y mortalidad. Reducción del CT/LDL. EA rabdomiólisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros.

Resumen de los hallazgos: En personas con ECV establecida, los fibratos comparado con placebo, podrían no modificar la mortalidad global (RR 1,01 IC95% 0,91 a 1,12) con BAJA confianza; podrían no modificar la mortalidad cardiovascular (RR 0,98 IC95% 0,84 a 1,15) con BAJA confianza; muy probablemente disminuyan ligeramente el desenlace combinado que incluye muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal (RR 0,90 IC95% 0,79 a 1,03) con BAJA confianza; muy probablemente disminuyan el IAM fatal o no fatal (RR 0,85 IC95% 0,76 a 0,94) con BAJA confianza y podría no modificar el ACV hemorrágico o isquémico, fatal y no fatal (RR 0,94 IC95% 0,78 a 1,14) con BAJA confianza.

Calidad global de la evidencia: BAJA.

Balance entre riesgo y beneficio: El panel acordó que los fibratos presentan un balance positivo estrecho inferior al de las estatinas, dado su perfil de EA y su modesta reducción en ECVM, principalmente IAM, sin impacto en la mortalidad, por lo que consideró que no son fármacos de primera línea en esta población.

Aceptabilidad: El panel consideró que la mayoría de las personas informadas muy probablemente prefiera evitarlos.

Costos: Dado su modesto beneficio neto, el panel consideró que, en la mayoría de los casos, el balance se inclinaría en contra de la intervención.

Implementabilidad: El panel consideró que, aunque no amerita analizar su implementación, la intervención podría implementarse sin grandes transformaciones en el sistema de salud.

Conclusiones del panel: el panel consideró que si bien los fibratos cuentan con



evidencia de moderada calidad en reducción de IAM, presentan un balance positivo estrecho inferior al de las estatinas, por lo que no constituyen fármacos de primera línea en prevención cardiovascular; al no ser fármacos especialmente requeridos en la consulta, la mayoría de las personas informadas preferiría no recibir la intervención, y aunque su implementación no requeriría grandes transformaciones del sistema de salud, los beneficios de aplicarla no justifican el uso de recursos. El panel alcanzó consenso en recomendar **CONDICIONALMENTE EN CONTRA** del uso de fibratos en prevención secundaria de eventos CV como fármacos de primera línea.

ASPIRINA

9. En personas adultas con ECV establecida ¿Cuál es la efectividad de la aspirina para prevenir nuevos eventos?

- Comparador: placebo.
- Desenlaces: ECVM (IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) y mortalidad. EA: ACV hemorrágico, sangrado mayor, menor, gastrointestinal, otros.

Resumen de los hallazgos: En personas con ECV establecida (enfermedad coronaria, ACV isquémico, AIT o enfermedad arterial periférica sintomática) el tratamiento con dosis baja de AAS (75-100 mg/día) reduce la mortalidad cardiovascular (RR 0,87 IC95% 0,78 a 0,98; NNT=117) con ALTA confianza, los IAM no fatales (RR 0,69 IC95% 0,6 a 0,8; NNT=39) con ALTA confianza y los ACV isquémicos (RR 0,81 IC95% 0,71 a 0,92; NNT=36) con ALTA confianza. El empleo de AAS se asocia a un ligero aumento de riesgo de sangrado mayor extracranal (RR 2,69 IC95% 1,25 a 5,76; NND=534) con ALTA confianza y muy probablemente se asocie a un ligero aumento del riesgo de ACV hemorrágicos (RR 1,67 IC95% 0,97 a 2,9; NND=531) con MODERADA confianza.

Calidad global de la evidencia: ALTA.

Balance entre riesgo y beneficio: El panel manifestó que, en el escenario de prevención secundaria, el beneficio que aporta el tratamiento a largo plazo con AAS en la reducción de la mortalidad y los ECVM, supera ampliamente el incremento en el riesgo de sangrados.

Aceptabilidad: En relación con las preferencias, expresó que se trata de un fármaco con amplia aceptación, por lo que la mayoría de las personas informadas acordaría con recibir la intervención.

Costos: El panel consideró que el costo de la intervención es relativamente bajo, y dado su impacto en la reducción de ECVM, el balance se inclina en favor de la intervención.

Implementabilidad: Por tratarse de una intervención de aplicación frecuente muy instalada en la práctica cotidiana, es fácil de implementar sin cambios profundos del sistema sanitario.



Conclusiones del panel: El panel consideró que el tratamiento con AAS en prevención secundaria posee un claro beneficio en la reducción de ECVM, lo cual supera ampliamente los riesgos potenciales de la intervención. Además, se trata de una estrategia utilizada en la práctica diaria, de bajo costo y con amplia aceptabilidad, lo que facilita su implementación. El panel alcanzó consenso en recomendar **FUERTEMENTE A FAVOR** del uso de aspirina en prevención secundaria.

Laboratorio y seguimiento

10. En población adulta sin ECV establecida, ¿cuál es la estrategia de seguimiento (determinaciones de laboratorio, estimación periódica de RCVG otros) y su periodicidad, para estimar/reducir el riesgo cardiovascular y prevenir eventos?

- Comparador: ausencia de la intervención.
- Desenlaces: estimación del riesgo, respuesta al tratamiento, EA. Eventos: ECVM (IAM, ACV y mortalidad cardiovascular) y mortalidad total.

Resumen de los hallazgos: no se encontró evidencia directa que permita establecer la mejor estrategia de seguimiento, ni la edad de inicio, para la detección de dislipemia. Tampoco se ha encontrado evidencia de su periodicidad ni la utilidad de las determinaciones sistemáticas durante el seguimiento de personas que reciben estatinas.

USPS Task Force en su versión del año 2016 (actualmente en proceso de actualización, sin fecha de finalización) considera la determinación del perfil lipídico y estimación del RCVG en personas sin ECV establecida, a partir de los 40 años, para identificar a aquellos que se beneficiarían con el uso de estatinas, aunque señala las limitaciones que presentan los distintos calculadores y agrega que la estimación del riesgo tiene que considerarse el punto de partida para discutir con las personas, los beneficios y los riesgos de las estatinas aplicando el modelo de decisiones compartidas. Las guías de AHA/ACC 2019, SIGN 2017, ESC 2016 para prevención cardiovascular no establecen recomendaciones específicas de monitoreo de lípidos previo al inicio o durante el tratamiento con estatinas. NICE recomienda, en prevención primaria, realizar una determinación de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con estatinas y una segunda determinación a los 3 meses. En caso de no lograr un descenso de al menos un 40% del colesterol no HDL recomiendan incrementar la dosis de estatinas en personas con alto RCV. Por su parte la guía ESC/EAS de manejo de lípidos 2019 recomienda evaluar anualmente que se haya alcanzado o se mantenga el colesterol LDL en la meta deseada (recomendación de expertos), aunque declaran que no se ha dilucidado si realizar monitoreos periódicos de laboratorio mejora la adherencia al tratamiento.

En personas mayores de 40 años y más, la determinación de CT permite estimar el RCVG y la necesidad de recibir estatinas. A su vez, la determinación adicional de HDL y TG permite calcular el valor de LDL, lipoproteína que mejor correlaciona con la ocurrencia de eventos.

Calidad global de la evidencia: consenso de expertos.



Balance entre riesgo y beneficio: El panel consideró que, si bien no se cuenta con evidencia que permita establecer la edad de inicio y periodicidad de las determinaciones de lípidos en sangre, realizarlo a partir de los 40 años y con un intervalo cada 5 años presentaría un balance positivo entre los beneficios y los riesgos, aunque algunos con presencia de FRCV podrían beneficiarse con inicio de las determinaciones a edades más tempranas y/o intervalos menores. Asimismo, destacó que si la persona presenta un nivel de RCVG por el cual se beneficiaría de recibir estatinas y esperar la obtención del laboratorio retrasaría o impediría su prescripción, el balance beneficio/riesgo se inclinaría en contra de la intervención. En cuanto a la determinación sistemática de pruebas de laboratorio para el seguimiento de personas en tratamiento con estatinas, consideró que la normalización de los valores o elevaciones de transaminasas o CPK en ausencia de síntomas, podrían llevar en muchos casos a suspensiones innecesarias del tratamiento, aumentando el riesgo de las personas, por lo que el balance se inclinaría en contra de la intervención.

Aceptabilidad: El panel consideró que, si bien el intervalo adecuado es incierto, 5 años podrían resultar un lapso aceptable, ya que es un procedimiento habitual que solo requiere una extracción de sangre. En cuanto a la determinación sistemática de pruebas de laboratorio durante el seguimiento, consideró que las personas debidamente informadas sobre la eficacia y seguridad de las estatinas aceptarían no realizar el monitoreo, aunque muchas podrían preferirlo, pero podrían confundir fácilmente el haber alcanzado un valor adecuado de colesterol como un motivo para interrumpir el tratamiento. Destacó la importancia de brindar educación para la toma de decisiones informada.

Costos: En relación con los costos, consideró que la detección de candidatos a estatinas, a intervalos razonables, justifica el uso de recursos, pero no las determinaciones sistemáticas durante el seguimiento, en la mayoría de los casos.

Implementabilidad: Muchos consideraron que las determinaciones de laboratorio son fáciles de implementar, aunque otros plantearon que no están universalmente disponibles en los sistemas de atención y, además, el número de consultas necesarias podría dificultar la aplicación. Asimismo, destacaron que se requiere formación y divulgación de información científica que demuestra que hacer “cosas de más” no siempre es mejor, que hacer estudios innecesarios puede significar un daño, que no son inocuos y que, desde ese encuadre, la aplicación de la guía sería mucho más viable.

Conclusiones del panel: el panel consideró que las pruebas de laboratorio a partir de los 40 años para detectar dislipemias presentan un balance positivo entre los beneficios y los riesgos para la mayoría de las personas, ya que permite estimar el RCVG e identificar aquellas que se beneficiarían al recibir estatinas, sin que las determinaciones demoren o impidan el inicio del tratamiento en quienes ya se conoce su alto RCV. En cambio, el monitoreo sistemático durante el seguimiento



podría generar interrupciones/abandonos innecesarios del tratamiento. A su vez consideró que algunas personas querrían recibir la intervención, pero otras podrían no aceptarla, que los beneficios de la detección temprana con mediciones cada 5 años justifican la utilización de los recursos que conlleva, pero no así el monitoreo sistemático durante el seguimiento y destacó que el uso de calculadores podría facilitar la aceptación. Por último, manifestó que la intervención es fácil de aplicar en muchos contextos, pero no está universalmente disponible, destacando la necesidad de capacitar a equipos de salud y comunidad para evitar estudios innecesarios. Asimismo, enfatizó, que la estimación periódica del RCVG es útil para identificar candidatos a recibir estatinas, pero la reducción de los valores del colesterol o del RCVG consecuente al tratamiento instaurado, no constituyen motivos para suspender, reducir o espaciar la toma de estatinas. El panel alcanzó consenso en recomendar **CONDICIONALMENTE A FAVOR** realizar pruebas para detectar dislipemias cada 5 años a partir de los cuarenta años o previamente ante FRCV, **CONDICIONALMENTE A FAVOR** de prescribir estatinas y no demorar su inicio en quienes las requieran para la determinación del perfil lipídico y **CONDICIONALMENTE EN CONTRA** de realizar determinaciones sistemáticas en el seguimiento de personas que reciben estatinas.

Metodología

La presente GPC se realizó mediante el mecanismo de adaptación de guías, que se enmarca en los estándares metodológicos del Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica y del sistema GRADE [14–17].

Anexo 1. Valoración de los potenciales conflictos de intereses

El panel tiene como función principal, ponderar las preguntas clínicas (PC) a ser respondidas por la guía y valorar las recomendaciones según los criterios del sistema GRADE, para establecer su fuerza y dirección. Dadas sus funciones, completan la declaración de conflictos de intereses.

En cambio, quienes se detallan como que **participaron en alguna etapa del proceso de elaboración** no tuvieron poder de decisión por lo que no se les exigió sus declaraciones.

Un conflicto de interés existe cuando el juicio profesional referente a un interés primario (tal como bienestar de pacientes o la validez de los resultados de la investigación) puede ser influenciado por un interés secundario (tal como aumento financiero o rivalidad personal).

Existe un conflicto de interés cuando quien declara (o alguien con quien mantiene una relación personal cercana) o la institución en la cual trabaja, posee algún interés financiero o de otra naturaleza que podría influenciar su opinión.



Cuando se decide participar en la elaboración de una GPC, se asume la responsabilidad de revelar todas las relaciones personales y económicas que puedan influir en las recomendaciones de esta.

Quienes integraron el panel señalaron explícitamente si existen o no vínculos que puedan ser interpretados como potenciales conflictos a través de un cuestionario específico a tal fin con validez de declaración jurada.

En el cuestionario se valoraron para los últimos dos años:

- 1.** Si ha aceptado de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente por los resultados de las recomendaciones de la GPC: Reembolso por concurrir a algún simposio o evento científico relacionado con el tema de la guía; honorarios para dictar una conferencia o charla relacionada con el tema de la guía; honorarios para la educación dentro de la organización relacionado con el tema de la guía; fondos/beca/subsidio para realizar alguna investigación relacionada con el tema de la guía; honorarios por consultas o asesoramiento relacionado con el tema de la guía.
- 2.** Si ha firmado contrato con alguna organización que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC; si posee acciones o bonos de alguna organización o entidad comercial que pueda verse afectada financieramente a partir de las recomendaciones de la GPC.
- 3.** Si posee propiedad actual de una droga, tecnología o proceso (ej: posesión de patente) que sea parte del tema a tratar o esté vinculado a éste.
- 4.** Si en los últimos cinco años ha actuado en alguna posición, remunerada o no, en entidades comerciales que tengan intereses en el tema a tratar, o una negociación en curso referida a perspectivas de empleo, u otra asociación.
- 5.** Si tiene otros intereses financieros competentes.
- 6.** Otra clase de conflictos de intereses:
 - Una relación cercana con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación de su estudio o revisión.
 - Una relación de compañerismo o rivalidad académica con alguna persona que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
 - Ser miembro de un grupo político o de interés especial que pueda tener ciertos intereses en la publicación del estudio o revisión.
 - Una convicción personal o religiosa profunda que pudo haber afectado la publicación del estudio o revisión.
- 7.** Otra circunstancia que pudiera afectar la objetividad e independencia en la tarea a desempeñar.



Valoración: De **26** miembros del panel, **18** contestaron “**NO**” **A TODOS** los ítems y **7** integrantes declararon presentar un conflicto de interés. Los conflictos presentados estuvieron relacionados con algún tipo de vinculación con empresas de la industria farmacéutica manifestando haber recibido a través de la entidad a la que representan, algún financiamiento económico y declarando que se mantiene el vínculo hasta la actualidad.

Se consideró que la constitución numerosa del panel, con casi setenta por ciento de integrantes que no presentaba vínculo, favoreció la participación de distintos sectores y la neutralización de potenciales conflictos de intereses.

Las declaraciones individuales se encuentran en formato digital en la DNAIENT, del Ministerio de Salud de la Nación, Av. 9 de Julio 1925 piso 9.

Declaración de independencia editorial del Equipo Elaborador y de redacción.

La presente guía fue impulsada, realizada y financiada por el Ministerio de Salud de la Nación Argentina. El equipo elaborador (EE) estuvo compuesto por profesionales de la DNAIENT. Se declara que el equipo gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones. La transparencia en la elaboración se fundamenta en utilizar una metodología clara y explícita, acorde a lineamientos internacionales reconocidos.

Anexo 2. Preguntas clínicas, búsqueda y análisis de la evidencia

1. Preguntas clínicas

Las PC son la matriz metodológica tanto de la búsqueda sistemática y tabla de evidencia, como de la redacción de las recomendaciones. La estructura de las PC comprende: Paciente/persona/población, Intervención, Comparación, Outcome (medidas de resultado o desenlaces), estructura conocida con el acrónimo PICO (Tabla A.1.) [14,16,17]. El tipo de pregunta se refiere al alcance: prevención, diagnóstico y tratamiento.

Tabla A.1.: matriz de preguntas clínicas PICO

Definición/ Alcance/ Tipo de pregunta	Paciente/ Persona/ Población/ Problema	Intervención	Comparación con otra intervención	Outcome/ Resultado/ Desenlace
--	---	--------------	---	-------------------------------------



Las PC para la elaboración de las GPC fueron generadas en consonancia con las áreas clínicas relevantes de los alcances y objetivos y se reconocen como de primer nivel (genéricas) y de segundo nivel (o de segunda línea para las tablas SoF).

Estas fueron jerarquizadas por el panel mediante la aplicación de una matriz de criterios ponderados para la identificación de las PC relevantes conjuntamente con la ponderación de los resultados/desenlaces (outcome) según su importancia, tanto de beneficio como de EA (**Tabla A.2.**). El comparador habitual fue: la ausencia de la intervención, cuidado habitual, placebo o comparador activo según cada caso.

Tabla A.2. Preguntas clínicas PICO de la presente guía

Prevención Primaria				
Nro PC	Población	Intervención	Comparador	Outcomes/ Desenlaces
1a	Personas adultas con FRCV asociados o RCVG igual o mayor a 10% a 10 años, sin ECV. establecida.	Estatinas	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros).
1b	Personas adultas con diabetes sin ECV establecida.	Estatinas	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, otros).
1c	Personas adultas con ERC sin ECV establecida.	Estatinas	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros).
1d	Personas adultas de 70 y más años sin ECV establecida.	Estatinas	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV), calidad de vida y mortalidad. Reducción del CT/LDL. EA (rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros).



Nro PC	Población	Intervención	Comparador	Outcomes/Desenlaces
2a	Personas adultas sin ECV establecida.	Ezetimibe	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros).
2b		Ezetimibe asociado a eslastinas	Estatinas	
3a	Personas adultas sin ECV establecida.	Fibratos	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (incidencia de diabetes, efectos adversos serios, abandono por efectos adversos).
3b		Fibratos asociados con elastinas	Estatinas	
4	Personas adultas con o sin ECV establecida.	Suplementos de ácidos grasos omega-3	No uso de suplementos	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (incidencia de diabetes, efectos adversos serios, abandono por efectos adversos).
5	Personas adultas sin ECV establecida	Aspirina	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad EA (ACV hemorrágicos, sangrados mayores y menores, etc.).
Prevención Secundaria				
6a	Personas adultas con ECV establecida (incluye subpoblaciones con diabetes, ERC).	Estatinas de moderada/alta intensidad	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, otros).
6b		Estatinas de alta intensidad	Estatinas de moderada intensidad	
7a	Personas adultas con ECV establecida.	Ezetimibe	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros).
7b		Ezetimibe asociado a estatinas	Estatinas	
8a	Personas adultas con ECV establecida.	Fibratos	Placebo	ECVM (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Reducción del CT /LDL. EA (rabdomiolisis, mialgias, daño hepático, incidencia de diabetes, otros).
8b		Fibratos asociados a estatinas	Estatinas	
9	Personas adultas con o sin ECV establecida.	Aspirina	Placebo	ECVM; (ej. IAM, ACV) y mortalidad. Efectos adversos (ACV hemorrágicos, sangrados mayores y menores, etc.).



Seguimiento

Nro PC		Moderada intensidad (descensos de LDL 30-50%)	Alta intensidad (descensos de LDL > 50%)
10	Personas adultas con o sin ECV establecida	Medición periódica del CT/LDL, monitoreo de EA, estratificación periódica RCVG.	Ausencia de intervención

2. Estrategias de búsqueda de GPC

Se realizó una búsqueda avanzada de GPC internacionales disponibles en castellano e inglés. La misma se realizó por internet utilizando los descriptores “antiplatelet therapy”, “prevention of cardiovascular disease”, “management/treatment of blood cholesterol/lipid/dyslipidemia”, “cardiovascular risk assessment/estimation”, “chronic kidney disease”, AND “guidelines”, “consensus”, “statement”, “recommendations”; y en español “riesgo cardiovascular”, “hipercolesterolemia/dislipidemia”, “antiagregación/aspirina”, “prevención cardiovascular”, “enfermedad renal crónica” y “guías”, “consenso”, “recomendaciones” etc. Los resultados fueron revisados de manera independiente por dos metodólogos del equipo elaborador, con el objeto de identificar los documentos potencialmente relevantes. En el caso de guías que actualizaban versiones previas, se revisaron también los documentos originales. El período de búsqueda de GPC fue desde 2016 hasta julio de 2020.

Se utilizaron varios motores de búsqueda: Pubmed/Medline database <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, Centre for Evidence Based Medicine, <http://www.cebm.net>, Trip Database <http://www.tripdatabase.com/>, Guías de Práctica Clínica en el Centro Nacional de Salud (España), <http://www.guiasalud.es/home.asp>, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/>, Atención Primaria en la Red <http://www.fisterra.com/>, Guidelines International Network <http://www.g-i-n.net>, Base Internacional de Guías GRADE OPS/OMS <http://www.sites.bvsalud.org/bigg/biblio/>, Google Académico <http://scholar.google.com.ar/>, Google <http://www.google.com.ar/>.

Los documentos identificados como GPC fueron sometidos a revisión crítica.

3. Revisión crítica de las GPC: calidad por instrumento AGREE y concordancia ADOLOPMENT

La calidad de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II. Este instrumento ha sido validado como un marco sistemático para el análisis de los componentes claves de la calidad de las guías [18]. Distingue seis áreas que suman 23 criterios: (1) alcances y objetivos; (2) participación de los implicados; (3) rigor en la elaboración; (4) claridad y presentación; (5) aplicabilidad e (6) independencia editorial. Las GPC fueron calificadas en estos 23 criterios por dos observadores independientes (MFGR, SGZ, MB, AG Y FB) (Figura A. 1.).



Los resultados de la evaluación fueron volcados en una planilla de cálculo. Los desacuerdos entre los evaluadores fueron resueltos por consenso.

Se seleccionaron como insumos de esta guía aquellas que, además de presentar concordancia en los alcances y objetivos con la GPC propuesta, respondían a las PC, eran de buena calidad metodológica (puntaje superior al 70% en “rigor en la elaboración” con el instrumento AGREE II), brindaban las estrategias de búsquedas sistemáticas y presentaban disponibilidad de la extracción de la evidencia y la construcción de perfiles GRADE (Figura A.1. valoración AGREE II y Tabla A.3. ADOLOPMENT). El equipo elaborador prefirió utilizar estos instrumentos por sobre el AGREE-REX no disponible en español.

Figura A. 1. Valoración de las diecisiete guías sobre riesgo cardiovascular por instrumento AGREE II

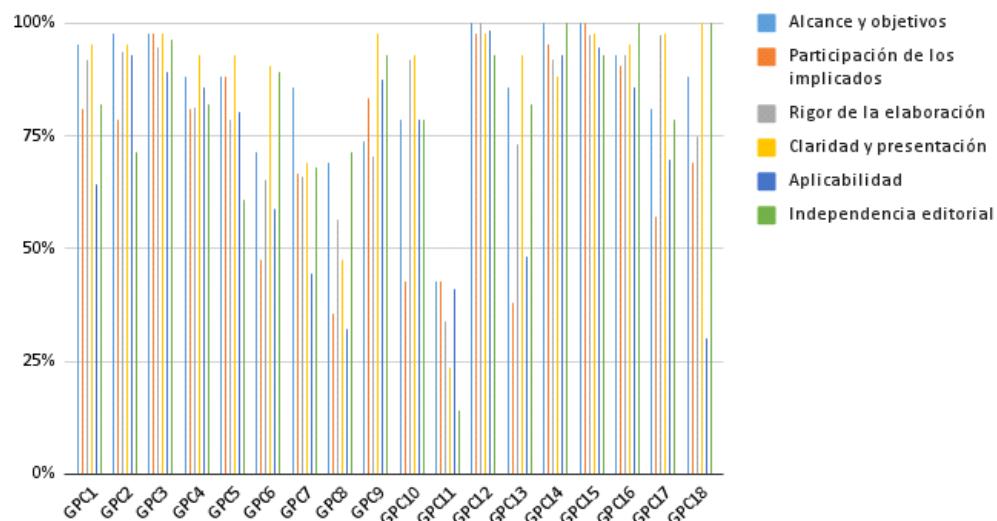




TABLA A.3. ADOLOPMENT. Evaluación de las guías preseleccionadas sobre prevención CV, según los requerimientos para la adopción/adaptación. En negrita se señalan las guías seleccionadas.

Guía preseleccionada	Concordancia: alcances y objetivos	¿Responde a las PC?	Calificación AGREE II: Rigor de la elaboración	¿Brinda estrategia de búsqueda?	Idioma	¿Brinda tablas de evidencia GRADE?
Prevención cardiovascular y lípidos						
GPC1: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. 2019. [19]	Si	Si	92%	Si	Inglés	No
GPC2: Cardiovascular risk assessment and lipid modification. National Institute for Health and Care Excellence. UK. 2015/2019. [20]	Si	Si	94%	Si	Inglés	Si
GPC3: SIGN 149 Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2017. [21]	Si	Si	95%	Si	Inglés	No
GPC4: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM /ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2018. [22]	Si	Si	81%	Si	Inglés	No
GPC5: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. [23]	Si	Si	78%	Si	Inglés	No
GPC6: 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. [24]	Si	Si	65%	Genérica	Inglés	No
GPC7: Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (hipercolesterolemia) en el adulto. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2016. [25]	Si	Si	66%	Si	Español	No
GPC8: Intervenciones de enfermería para la prevención de complicaciones de Enfermedades Cardiovasculares en adultos de los tres niveles de atención. Secretaría de Salud. México. 2016. [26]	Muy parcial	Muy parcial	56%	Si	Español	No
GPC9: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). [27]	Si, lípidos	Si	70%	No	Inglés	No
GPC10: Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España. 2017. [28]	Si, lípidos	Si	92%	Si	Español	No
GPC11: Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lipidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019. [29]	Si, lípidos	Si	25%	No	Español	No
GPC18: Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Preventive Medication. U.S. Preventive Services Task Force, 2016. [30]	Si, estatinas	Si	75%	Si	Inglés	No
Prevención secundaria						
GPC12: MI - secondary prevention: secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. National Institute for Health and Care Excellence. UK. 2013/2015 (vigente). [31]	Parcial	Parcial	100%	Si	Inglés	Si
Antiagregación						
GPC13: 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. [32]	No	No	73%	Si	Inglés	No



Guía preseleccionada	Concordancia: alcances y objetivos	¿Responde a las PC?	Calificación AGREE II: Rigor de la elaboración	¿Brinda estrategia de búsqueda?	Idioma	¿Brinda tablas de evidencia GRADE?
Enfermedad renal crónica						
GPC14: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (adopción). Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia, 2016. [33]	ERC: Muy parcial	ERC	91%	Si	Inglés	Adapta KDIGO 2012. No perfiles de evidencia para lípidos
GPC15: Chronic kidney disease in adults: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence. UK. 2014/2015 (vigente). [34]	ERC	ERC	97%	Si	Inglés	Si
GPC16: Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España 2016. [35]	ERC: Muy Parcial	ERC	92%	Si	Español	Si
GPC17: KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2013 (vigente). [36]	ERC	ERC	97%	Si	Inglés	Buena síntesis narrativa

4. Búsqueda avanzada y revisión crítica de RS-MA (GRADE)

La respuesta a las PC fue completada con la búsqueda de RS-MA relevantes. Se utilizaron los motores de búsqueda antes descriptos, sumando otros como Cochrane <https://www.cochranelibrary.com>, Epistemonikos <http://www.epistemonikos.org>, empleando los términos “meta-analysis AND ...” “systematic review AND” para cada palabra clave (intervención), de cada PC.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

MeSH descriptor: Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors explode all trees, hydroxymethylglutaryl*, HMG-CoA*, (hydroxymethylglutaryl next coenzyme next reductase next inhibitor), statin or statins, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, exp Cardiovascular Disease/cardiovascular.tw., primary prevention, secondary prevention, heart disease OR Heart Disorder OR Cardiac Disease, coronary disease OR Coronary Heart Disease, Hyperlipidemias OR Lipidemia, Hypercholesterolemia OR High Cholesterol Levels OR Elevated Cholesterol, Triglycerides OR Triacylglycerol, Hyperlipoproteinemias, Familial Combined Hyperlipidemia OR Multiple Lipoprotein-Type Hyperlipidemia, LDL Cholesterol OR Low Density Lipoprotein Cholesterol OR beta Lipoprotein Cholesterol OR LDL Cholesteryl Linoleate, HDL Cholesterol OR alpha-Lipoprotein Cholesterol OR High Density Lipoprotein Cholesterol OR HDL2 Cholesterol OR HDL(2) Cholesterol OR HDL3 Cholesterol OR HDL(3) Cholesterol, Aspirin OR Acetylsalicylic Acid OR 2-(Acetoxy)benzoic Acid OR Acylpyrin OR Aloxiprimum OR Colfarit OR Dispril OR Easprin OR Ecotrin OR Endosprin OR Magne cyl OR Micristin OR Polopirin OR Polopiryna OR Solprin OR Solupsan OR Zorprin OR Acetsal, Ezetimibe OR Ezetimib OR Ezetrol OR SCH 58235 OR SCH-58235 OR (1-(4-fluorophenyl)-(3R)-(3-(4-fluorophenyl)-(3S)-hydroxypropyl)-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone) OR



SCH58235 OR Zetia, Fibric Acids OR Methyl-2-Phenoxypropanoic Acid Derivatives OR Fibric Acid Derivatives OR 2-Phenoxy Isobutyric Acids OR 2-Phenoxy Isobutyric Acids OR Fibrates, Fenofibrate, Gemfibrozil, Fatty Acids OR Esterified Fatty Acids OR Saturated Fatty Acids OR Aliphatic Acids, Omega-6 Fatty Acids OR N-6 Fatty Acid, Omega-3 Fatty Acids OR n-3 Oil OR n-3 Fatty Acids OR n-3 PUFA OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR Biomarkers OR Biological Marker OR Serum Marker OR Clinical Marker OR Laboratory Marker, periodicity, Data Accuracy OR Data Quality OR Data Accuracies, randomized controlled trial*, controlled clinical trial*, trial*, Random Allocation OR Randomization, placebos OR Sham Treatment, meta-analysis, Network Meta-Analysis, systematic-review. Se incluyeron aquellos documentos posteriores al año 2016, accesibles en texto completo en inglés o español. En aquellos casos en que fue necesario se amplió el periodo.

Anexo 3. Perfiles de evidencia y tablas de resumen

3. A. PERFILES DE EVIDENCIA

Contienen información detallada acerca de la evaluación de la calidad de la evidencia y el resumen de hallazgos para cada desenlace individual incluido. Ayudan a asegurar que los juicios que se hagan sean sistemáticos y transparentes, y permite a los demás inspeccionar estos juicios acerca de los factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y otras consideraciones que determinan la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja) para cada desenlace y los resultados estadísticos claves. Así se obtiene la calificación global de la evidencia basada en los desenlaces críticos.

El diseño del estudio se refiere al tipo de estudio: se considera que la calidad de la evidencia, como punto de partida, es alta para el ECA y baja para los estudios observacionales. A partir de aquí, los aspectos/factores por los que puede subir o bajar la certeza son:

- La calidad metodológica hace referencia a los métodos utilizados y a su realización para cada resultado. La valoración de la evidencia puede bajar en (-1) o (-2), en función de las limitaciones metodológicas de los ECA; y aumentar o disminuir en el caso de los estudios observacionales.
- La consistencia se refiere a la similitud en las estimaciones del efecto para las variables de resultado. Si hay inconsistencias importantes sin una causa que lo explique, la calidad puede disminuir.
- La precisión se refiere al grado de certeza de la estimación del efecto para cada resultado importante. El criterio principal es el IC. La calidad puede bajar cuando el IC cruza el umbral de decisión clínica entre recomendar y no recomendar la intervención, o cuando, a pesar de tener un IC adecuado, la muestra es pequeña o la tasa de eventos muy baja (tamaño óptimo de información-TOI).
- El tipo de evidencia directa o indirecta indica hasta qué punto los sujetos, las intervenciones, las comparaciones y los resultados de los estudios son similares a



la pregunta de nuestro interés. En el caso de existir algún grado de incertidumbre acerca de si la evidencia es directa, se disminuye una o dos categorías.

- Otros aspectos que podrían disminuir la calidad de la evidencia son disponer de datos imprecisos y sospechar un sesgo de información (ej. reporting bias). Para cada resultado clínico la calidad de la evidencia se califica como: alta, moderada, baja o muy baja.

3. b. Tablas de resumen de evidencia (“Summary of Findings” o SoF)

Las tablas SoF presentan en un formato ágil y accesible los hallazgos clave, principalmente de las RS-MA. Se construye en base a 5 componentes fundamentales: PC PICO, desenlaces (principalmente los valorados como críticos), estimadores de efecto, certeza de la evidencia (cuyo detalle de los juicios de la calidad de la evidencia están contenidos en el perfil de evidencia) y descripción narrativa de los resultados (¿qué pasa?).

La calidad de la evidencia admite ser traducida de un modo narrativo (¿qué pasa?) de la información presentada numéricamente. Se elaboran a través de un método estandarizado que considera la certeza de la evidencia y el tamaño del efecto con frases como “reduce” (calidad alta), “muy probablemente reduce” (calidad moderada), “podría reducir” (calidad baja), y “hay incertidumbre” (calidad muy baja). También se acompaña de adjetivos que expresan la magnitud del efecto como “ligeramente”, “poca o ninguna diferencia”, etc.

El formato estándar de las tablas SoF incluye:

- La lista de los desenlaces.
- El riesgo asumido o riesgo basal (del grupo control).
- El riesgo correspondiente: medición de la carga de los desenlaces después de aplicada la intervención.
- El efecto relativo: para desenlaces dicótomas la tabla proveerá usualmente el RR, OR o HR.
- El número de participantes y el número y diseño de los estudios.
- Calificación de la calidad global de la evidencia para cada desenlace (puede variar entre desenlaces para un mismo estudio).
- ¿Qué pasa?: una valoración sobre la magnitud del efecto absoluto y la certeza en la evidencia.
- Explicaciones: en caso de ser necesario, acerca de la información en la tabla. por ej; los factores por los que se bajó o subió la calidad.
- Comentarios (de ser necesarios).



Las RS-MA que abordan más de una comparación principal (ej. varias intervenciones), requieren tablas SoF por separado para cada comparación. Es probable que todos los estudios relevantes para la pregunta de investigación no proporcionen evidencia para la totalidad de los desenlaces. Teniendo en cuenta que la mayoría de las RS-MA no abordan de forma adecuada todos los desenlaces relevantes, el proceso GRADE debe soportarse en una o más RS.

A continuación, se presentan las tablas SoF elaboradas por los expertos metodológicos (FGR, SGZ Y BC), y discutidas con todo el equipo elaborador para consensuar el grado de certeza. Se seleccionaron para los temas más relevantes y de acuerdo con su factibilidad. Se utilizó el software GRADE pro GDT Academic-User ®.

Para facilitar su lectura, las tablas Sof se enumeran según corresponda a cada recomendación/es.

ESTATINAS: PREVENCIÓN PRIMARIA

Sof 2a. Estatinas comparado con placebo para población sin ECV establecida (MGR).

Paciente o población: prevención primaria
Intervención: estatinas [predominio intensidad moderada]
Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
		Sin estatinas	Con estatinas		
Mortalidad total Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 48.060 (13 ECA) ¹	OR 0,86 (0,79 a 0,94)	5,2% (4,1 a 4,9)	4,5% (4,1 a 4,9)	0,7% menos (1 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕ MODERADA ^a
Eventos cardiovasculares mayores (ECV/M) Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 48.049 (4 ECA) ¹	RR 0,73 (0,67 a 0,80)	3,4% (2,3 a 2,8)	2,5% (1,1 a 2,8)	0,9% menos (1,1 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
Enfermedad coronaria Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 48.049 (14 ECA) ¹	RR 0,73 (0,67 a 0,80)	4,7% (3,1 a 3,7)	3,4% (1,5 a 3,7)	1,3% menos (1,5 menos a 0,9 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
ACV fatal y no fatal Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 40.295 (10 ECA) ¹	RR 0,78 (0,68 a 0,89)	2,2% (1,5 a 2)	1,7% (1,2 a 1,6)	0,5% menos (0,7 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
Revascularización Seguimiento: media 5 años Nº de participantes: 42.493 (7 ECA) ¹	RR 0,62 (0,54 a 0,72)	2,2% (1,2 a 1,6)	1,3% (1,2 a 1,6)	0,8% menos (1 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
Colesterol LDL Evaluated con: mg/dL Nº de participantes: 16 ECA ¹				diferencia de medias 38,67 mg/dL menos (IC95% -44,85 a -32,86 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
Colesterol Total Evaluated con: mg/dL Nº de participantes: 14 ECA ¹				diferencia de medias -40,60 mg/dL menos (IC95% -29,38 a -52,20 mg/dL menos)	⊕⊕⊕ ALTA

Explicaciones
a. Inconsistencia: solo el ensayo JUPITER mostró una fuerte evidencia de una reducción en la mortalidad total.

Referencias

- Taylor F, Huffman MD, Masedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31; 10.1002/14651858.CD004816.pub5, (1);CD004816.

Sof 2b. Estatinas comparado con placebo o dieta para población sin ECV establecida (según RCVG menor a 18% a 10 años) (MGR).

Paciente o población: población sin ECV establecida; RCVG a 10 años, media de 6% (0 a 18%).

Configuración: ambulatoria

Intervención: estatinas (mayormente moderada intensidad, incluye pocos estudios de baja y pocos estudios de alta intensidad).

Comparación: placebo o dieta

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Placebo	Estatinas	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas						
Seguimiento: rango 6 meses a 5,3 años Nº de participantes: 79.495 (23 ECA) 1. ^a	RR 0,90 (0,84 a 0,97)	4,1%	3,7% (3,5 a 4)	0,4% menos (0,7 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas ante RCVG menor a 18% muy probablemente reduzcan la mortalidad por todas las causas.
Infarto de miocardio no fatal (IAM) no fatal						
Seguimiento: rango 6 meses a 5,3 años Nº de participantes: 49.612 (12 ECA) 1. ^a	RR 0,64 (0,49 a 0,84)	1,8%	1,2% (0,9 a 1,5)	0,6% menos (0,9 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas muy probablemente reduzcan los IAM no fatales ante RCVG menor a 18% a 10 años.
Accidente cerebrovascular no fatal (ACV no fatal)						
Seguimiento: rango 6 meses a 5,3 meses Nº de participantes: 37.333 (9 ECA) 1. ^a	RR 0,81 (0,68 a 0,96)	1,6%	1,3% (1,1 a 1,5)	0,3% menos (0,5 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas muy probablemente reduzcan los ACV no fatales ante RCVG menor a 18% a 10 años.

Explicaciones

a. La mediana de edad de los participantes fue de 58 años (rango 51 a 76), la mediana de hombres del 62%, la media de Diabetes fue del 7% (rango 0% a 35%) y la HTA 47% (rango 16% a 100%).

b. Riesgo de sesgo: a la mayoría de los estudios presentaba moderado riesgo de sesgo (principalmente no claro ocultamiento en la asignación). Algunos autores habían recibido soporte económico de laboratorios de estatinas dentro de los 3 años previos a este MA.

Referencias

1. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, Klaarenbach S, McAlister F, Wiebe M, Math PStat N, Manns B. Network for the Alberta Kidney Disease. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ*; 2011.

Sof 4. Estatinas de inicio precoz comparado con retraso en el inicio en personas con hipercolesterolemia familiar (MGR).

Paciente o población: personas con hipercolesterolemia familiar (HF)

Configuración: clínicas de lipidos

Intervención: estatinas de inicio precoz (simvastatina 33 mg/día o atorvastatina 49 mg/día)

Comparación: retraso en el inicio

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
	Retraso en el inicio estatinas	Inicio precoz con estatinas	Diferencia		
Infarto agudo de Miocardio (IAM) Incidente Seguimiento: media 8,5 años Nº de participantes: 2.146 (1 estudio observacional)	Hipercolesterolemia Familiar: 413 (21%) tratados con estatinas y 1.294 (66%) sin tratamiento temprano (retraso con media de 4,3 años). La tasa global de reducción de riesgo en los tratados tempranamente fue del 76% (HR 0,24 IC95% 0,18 a 0,30; p<0,001) ajustado por edad y sexo. Al comparar con un subgrupo otra cohorte (estudio Rotterdam 2.), el riesgo absoluto de IAM fue 60,5/1.000 en los no tratados (inicio tardío de estatinas), 6,7/1.000 personas-año en los tratados con estatinas, y 4,1/1.000 personas-año en la muestra del estudio Rotterdam.			⊕⊕⊕⊕ ALTA ^b	En personas con hipercolesterolemia familiar el tratamiento temprano con estatinas disminuye los IAM.

Explicaciones

- Estudio observacional (cohorte) que expresa desenlace como incidencia (en personas-año).
- Magnitud de efecto muy grande (+2 puntos) que sube calidad de evidencia.

c. El estudio de Rotterdam es una gran cohorte prospectiva iniciada en 1990 para valorar la carga de enfermedad en adultos en el mismo país en que se realizó el estudio de hipercolesterolemia familiar.

Referencias

1. Verschuren J, Oosterveer DM, Yazdanipanah M, Defesche JC, Baart DCG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008 Nov 11, 337: a2423.
2. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouwehand FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam elderly study. *Eur J Epidemiol* 1991; 7:403-22.

Sof 5a. Estatinas (intensidad moderada) comparado con placebo en personas con DM2 sin ECV establecida (MGR).

Paciente o población: personas con DM2 (sin ECV establecida)
 Intervención: estatinas (intensidad moderada)
 Comparación: placebo

Resultado	Ne de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Sin estatinas	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
			Con estatinas	Diferencia		
Mortalidad total						
Seguimiento: rango 2 a 4 años Ne de participantes: 4.946 (3 ECA) ¹	RR 0,78 (0,59 a 1,03)	4,4%	3,5% (2,6 a 4,6)	1,0% menos (1,8 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Las estatinas de intensidad moderada muy probablemente reduzcan la mortalidad total en personas con DM2.
ECV/M y mortalidad combinada						
Seguimiento: rango 2 a 5,3 años Ne de participantes: 9.178 (5 ECA) ¹	RR 0,76 (0,68 a 0,84)	15,8%	12,0% (10,7 a 13,3)	3,8% menos (5,1 menos a 2,5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas de intensidad moderada reducen los ECV/M y muerte (total y/o cardiovascular) en personas con DM2.
IAM y ACV						
Seguimiento: rango 2 a 4 años Ne de participantes: 5.196 (4 ECA) ¹	RR 0,70 (0,57 a 0,86)	8,1%	5,7% (4,6 a 7)	2,4% menos (3,5 menos a 1,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Las estatinas de intensidad moderada reducen los IAM y ACV comparado con el placebo, en personas con DM2.

Explicaciones

a. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, esto es, se incluye tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

Referencias

1. MA propio de 5 ECA (MRC 2011, Mok y col. 2009; CARDs Colhoun y col, 2004; Knopp y col. 2006; Beishuizen y col. 2005), Ministerio Salud de Nación (ver síntesis narrativa).

Sof 5b. Estatinas (moderada/alta) comparado con placebo en personas con diabetes sin ECV establecida (MGR).

Paciente o población: prevención primaria en personas con diabetes
 Intervención: estatinas (moderada/alta intensidad)
 Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin estatinas	Con estatinas	Diferencia		
LDL para mortalidad total Seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.278 (14 ECA) ¹	RR 0,91 (0,82 a 1,02)	11,9%	10,8% (9,8 a 12,1)	1,1% menos (2,1 menos a 0,2 más)	⊕⊕○ BAJA ^{a,b}	Por cada 38 mg/dl de reducción del LDL se reduciría el 9% en la mortalidad por todas las causas en personas con diabetes.
LDL para mortalidad vascular Seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.362 (14 ECA) ¹	RR 0,87 (0,76 a 1)	7,2%	6,3% (5,5 a 7,2)	0,9% menos (1,7 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/dl de reducción del LDL muy probablemente se reduzca el 13% en la mortalidad vascular en personas con diabetes.
LDL para ECV/M Seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 8.917 (14 ECA) ¹	RR 0,79 (0,72 a 0,86)	19,2%	15,2% (13,8 a 16,5)	4,0% menos (5,4 menos a 2,7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/dl de reducción del LDL muy probablemente se reduzca el 21% en los ECV/M en personas con diabetes.
LDL para IAM no fatal o muerte coronaria Seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.324 (14 ECA) ¹	RR 0,78 (0,69 a 0,87)	10,5%	8,2% (7,2 a 9,1)	2,3% menos (3,3 menos a 1,4 menos)	⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/d de reducción del LDL muy probablemente se reduzca el 22% en los IAM (fatales y no fatales) en personas con diabetes.
LDL para revascularización coronaria Seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.359 (14 ECA) ¹	RR 0,75 (0,64 a 0,88)	6,7%	5,0% (4,3 a 5,9)	1,7% menos (2,4 menos a 0,8 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/d de reducción del LDL muy probablemente se reduzca el 25% en las revascularizaciones coronarias en personas con diabetes.
LDL para ACV Seguimiento: media 4,3 años Nº de participantes: 9.278 (14 ECA) ¹	RR 0,79 (0,67 a 0,93)	5,4%	4,3% (3,6 a 5)	1,1% menos (1,8 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Por cada 38 mg/d de reducción del LDL muy probablemente se reduzca el 21% en los ACV en personas con diabetes.

Explicaciones

- a. Imprecision: el IC95% cruza el valor 1, esto es, se incluye tanto la posibilidad de beneficio como de daño.
 b. Evidencia indirecta: desenlace subrogado (expresa los RR por cada 38 mg/dl del LDL) e incluye un 37% de población con ECV establecida.

Referencias

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simons J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008 Jan 12;371(9607):117-25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61014-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61014-X)

Sof 6. Estatinas comparado con placebo en ERC no terminal sin ECV establecida (MGR).

Paciente o población: ERC no terminal
 Intervención: Estatinas
 Comparación: Placebo

Resultado (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Sin estatinas	Con estatinas	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certera	Qué pasa
				Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: rango 1 a 2 años Nº de participantes: 4.978 (2 ECA) ¹	RR 0,71 (0,57 a 0,89)	6,9%	4,9% (3,9 a 6,1)	2,0% menos (3 menos a 0,8 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Las estatinas en preventión primaria en personas con ERC no terminal, muy probablemente disminuyen la mortalidad por todas las causas.
Mortalidad cardiovascular Seguimiento: rango 2 a 5 años Nº de participantes: 19.059 (7 ECA) ²	RR 0,77 (0,69 a 0,87)	6,0%	4,6% (4,1 a 5,2)	1,4% menos (1,9 menos a 0,8 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas en preventión primaria en personas con ERC no terminal, muy probablemente disminuyen la mortalidad cardiovascular.
Infarto Agudo de Miocardio (IAM) no fatal Seguimiento: rango 1 a 2 años Nº de participantes: 5.842 (3 ECA) ¹	RR 0,66 (0,50 a 0,86)	4,3%	2,8% (2,1 a 3,7)	1,5% menos (2,1 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕○ ALTA	Las estatinas en preventión primaria en personas con ERC no terminal, disminuyen los IAM.
Accidente cerebro vascular (ACV) Seguimiento: rango 1 a 2 años Nº de participantes: 5.842 (3 ECA) ¹	RR 0,73 (0,50 a 1,06)	2,2%	1,6% (1,1 a 2,4)	0,6% menos (1,1 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Las estatinas en preventión primaria en personas con ERC no terminal, muy probablemente disminuyen los ACV.
Eventos cardiovasculares mayores (ECVM) Nº de participantes: 36.033 (13 ECA) ²	RR 0,72 (0,66 a 0,79)	18,5%	13,4% (12,2 a 14,7)	5,2% menos (6,3 menos a 3,9 menos)	⊕⊕⊕○ ALTA	Las estatinas en preventión primaria en personas con ERC no terminal, disminuyen los ECVM.
LDL Evaluado con: mg/dL Seguimiento: 5 años Nº de participantes: (1 ECA) ³				El tratamiento con estatina de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/día) reduce LDL de 134,4 mg/dL a 79,6 mg/dL (-54,8 mg/dL) en comparación con grupo placebo de 134,3 a 121,9 mg/dL.	⊕⊕⊕○ ALTA	Las estatinas de alta intensidad disminuyen el LDL.
Cambio en función renal Evaluado con: ml/min/1,73 m ² Seguimiento: rango 2 años a 5 años Nº de participantes: 4.500 (3 ECA) ⁴				DM 1,09 ml/min/1,73 m ² más alto. (0,35 más alto a 1,82 más alto)	⊕⊕⊕○ ALTA	No se detectaron cambios en la función renal con el uso de estatinas en preventión primaria en personas con ERC.

Explicaciones

- a. Inconsistencia.
 b. Evidencia indirecta: seis de los siete estudios eran en preventión secundaria.
 c. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, esto es, se incluye tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

Referencias

1. (UK). National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification, Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. 2014. London National Institute for Health and Care Excellence. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340243>.
2. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig IC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GFM. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews; 2014.
3. Amarenco P, Callahan A III, Campese VM, Goldstein LB, Hennerici MG, Messis M, Silesen H, Welch KMA, Wilson DJ, Zivin JA. Effect of High-Dose Atorvastatin on Renal Function in Subjects with Stroke or Transient Ischemic Attack in the SPARCL Trial
4. Yan Y-L, Qiu B, Wang J, Deng S-B, Wu L, Jing X, Det al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2015 May 15, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006886>, 5(5): e006886.

Sof 7. Estatinas comparado con placebo en personas en dialisis (MGR).

Paciente o población: personas en dialisis
 Intervención: estatinas
 Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin estatinas	Con estatinas	Diferencia		
Muerte por todas las causas Seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 2.773 (1 ECA) ^{a, b}	HR 0,96 (0,86 a 1,07)	14 eventos por 100 pacientes-año	13,5 eventos por 100 pacientes-año	p=0,51	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	En personas en hemodiálisis, el inicio del tratamiento con rosuvastatina muy probablemente no modifique la mortalidad por todas las causas.
Combinado (muerte cardiovascular o IAM o ACV no fatales) Seguimiento: media 3,8 años Nº de participantes: 2.773 (1 ECA) ^{a, b}	HR 0,96 (0,84 a 1,11)	9,5 eventos por 100 pacientes-años	9,2 eventos por 100 pacientes-años	p=0,59	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	En personas en hemodiálisis, el inicio del tratamiento con rosuvastatina muy probablemente no modifique la mortalidad cardiovascular o IAM o ACV no fatales.
IAM o ACV no fatales Nº de participantes: 183.419 (28 ECA) ¹			RR 0,94 (0,79 a 1,11)		⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	En personas en dialisis las estatinas, por cada 1 mmol/l de reducción del LDL, muy probablemente no se modifique la ocurrencia de IAM o ACV no fatales.
LDL Evaluado como mg/dl Seguimiento: media 3 meses Nº de participantes: 2.773 (1 ECA) ^{a, b}		En personas que recibieron rosuvastatina, la reducción media de LDL fue del 43% desde un nivel basal medio de 100 mg/dl (2,6 mmol/l).			⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas en hemodiálisis, el inicio de rosuvastatina reduce un 43% los niveles basales de LDL.

Explicaciones

- a. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, esto es, se incluye tanto la posibilidad de beneficio como de daño.
 b. ECA AURORA: rosuvastatina 10 mg/día o placebo.

Referencias

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Oct;4(10):829-39.
2. Bengt C. Fellström, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2010 Apr 15;362(15):1450-1450.

Sof 8. Estatinas comparado con placebo en personas mayores de 70 años sin ECV establecida (MGR).

Paciente o población: personas mayores de 70 años sin ECV establecida
 Intervención: estatinas
 Comparación: placebo

Resultado	Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
			Sin estatinas	Con estatinas	Diferencia		
Mortalidad global Nº de participantes: 21.435 Seguimiento: 3,5 ± 1,5 años (7 ECA) ¹	RR 0,94 (0,86 a 1,04)	5,1%	4,3% (4,4 a 5,3)	0,3% menos (0,7 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a		En personas mayores de 70 años y FRCV sin ECV establecida las estatinas muy probablemente reduzcan la mortalidad por todas las causas.
Mortalidad cardiovascular Nº de participantes: 13.914 Seguimiento: 3,5 ± 1,5 años (5 ECA) ¹	RR 0,91 (0,69 a 1,2)	1,1%	1,0% (0,8 a 1,3)	0,1% menos (0,3 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a		En personas mayores de 70 años con alto riesgo CV sin ECV establecida las estatinas muy probablemente reduzcan la mortalidad cardiovascular.
IAM Nº de participantes: 15.929 Seguimiento: 3,5 ± 1,5 años (5 ECA) ¹	RR 0,61 (0,43 a 0,85)	3,7%	2,3% (1,6 a 3,1)	1,4% menos (2,1 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA		En personas mayores de 70 años con alto riesgo CV sin ECV establecida las estatinas reducen los IAM.
ACV Nº de participantes: 16.322 Seguimiento: 3,5 ± 1,5 años (5 ECA) ¹	RR 0,76 (0,63 a 0,93)	3,6%	2,7% (2,3 a 3,3)	0,9% menos (1,3 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA		En personas mayores de 70 años con alto riesgo CV sin ECV establecida las estatinas reducen los ACV.

Explicaciones

a. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, esto es, se incluye tanto la posibilidad de beneficio como de daño.

Referencias

1. Savarese G, Goto 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* 2013 Dec 3; 62(22):2090-9.

Sof 9. Interrumpir estatinas comparado con continuar la terapia con estatinas en enfermedad avanzada con expectativa de vida limitada (MGR).

Paciente o población: enfermedad avanzada con expectativa de vida no mayor a un año
 Intervención: interrumpir estatinas
 Comparación: continuar la terapia con estatinas

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Quié pasa
Mortalidad a los 60 días Seguimiento: media 1 años Nº de participantes: 371 (1 ECA) ¹		La proporción de mortalidad a los 60 días fue 23,8% en grupo de interrupción y 20,3% en grupo continuación: diferencia 3,5% (IC90% -3,5% a 10,5%; p=0,36).	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La suspensión de estatinas, en comparación con la continuación de las mismas, muy probablemente no aumenta la mortalidad a los 60 días en personas con enfermedades en etapa terminal con expectativa de vida limitada.
Primer ECVI Seguimiento: media 1 años Nº de participantes: 371 (1 ECA) ¹		El tiempo hasta el primer ECVI relacionado ocurrió en 24 de los participantes en total (6,3% global): 13 eventos en grupo de interrupción y 11 eventos en grupo continuación (p=0,64).	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La suspensión de estatinas, en comparación con la continuación de ECVI en personas con enfermedades en etapa terminal con expectativa de vida limitada.
Calidad de vida Evaluado con: TotalMcGill QOL Seguimiento: media 1 años Nº de participantes: 371 (1 ECA) ¹		La calidad de vida (medida con TotalMcGill QOL) fue 7,11 en grupo que interrumpió el tratamiento con estatinas y 6,85 en el grupo que continuó (p=0,04). Los principales dominios con diferencia significativa fueron: apoyo (p=0,005) y bienestar (p=0,05).	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	La suspensión de estatinas, en comparación con la continuación de la calidad de vida en personas con enfermedades en etapa terminal con expectativa de vida limitada.

Explicaciones

a. Sesgo de publicación: único ECA con 381 pacientes en total.

Referencias

1. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DR Jr, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015 May; 175(5):691-700.

EZETIMIBE: PREVENCIÓN PRIMARIA

Sof 10. Ezetimibe 10 mg comparado con placebo para eventos subrogados (perfil lipídico) (MGR).

Paciente o población: eventos subrogados (perfil lipídico)
 Intervención: ezetimibe 10 mg
 Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Impacto Certeza
Colesterol Total Seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 827 (1 ECA) ¹	Ezetimibe redujo la concentración plasmática de Colesterol Total (en mmol/l) directo desde el inicio hasta el punto final en una media del 12,4%; en comparación con un aumento del 0,57% con placebo (p<0,01). ⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
LDL Seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 825 (1 ECA) ¹	Ezetimibe redujo la concentración plasmática de LDL (en mmol/l) directo desde el inicio hasta el punto final en una media del 17,69%; en comparación con un aumento del 0,79% con placebo (p<0,01). ⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
HDL Seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 825 (1 ECA) ¹	Ezetimibe produjo un aumento en la concentración plasmática de HDL (en mmol/l) directo desde el inicio hasta el punto final en una media de 1,01%; en comparación con un aumento del 1,32% con placebo (p=0,01). ⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
TG Seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 827 (1 ECA) ¹	Ezetimibe redujo la concentración plasmática de TG (en mmol/l) directo desde el inicio hasta el punto final en una media del 1,71%; en comparación con un aumento del 1,93% con placebo (p=0,09). ⊕⊕○○ BAJA ^{a, b}

Explicaciones

- a. Evidencia indirecta: se asume el cambio en perfil lipídico como resultado intermedio (subrogado para ECV). Adicionalmente, poco tiempo de seguimiento (3 meses).

- b. Imprecision: valor de p no significativo.

Referencias

1. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LI, LeBeau AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002 Nov 15, 90(10):1092-7.

SoF 11a. Simvastatina + Ezetimibe comparado con placebo en ERC G3a a G5 para prevención primaria (MGR).

Paciente o población: enfermedad renal crónica (ERC) G3a a G5 (estadios no terminales de función renal) para prevención primaria

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Placebo	Con Simvastatina + Ezetimibe	Diferencia	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Qué pasa
Eventos cardiovasculares mayores (ECV/M) Seguimiento: mediana 4,9 años Nº de participantes: 9.270 (1 ECA) ¹	RR 0,83 (0,74 a 0,94)	13,4%	11,1% (9,9 a 12,6)	2,3% menos (3,5 menos a 0,8 menos)	ΦΦΦΦ ALTAb	El uso de simvastatina + ezetimibe disminuye los ECV/M, en preventión primaria en personas con ERC no terminal.	
IAM no mortal o muerte coronaria Seguimiento: mediana 4,9 años Nº de participantes: 8.970 (1 ECA) ¹	RR 0,92 (0,76 a 1,11)	5,3%	4,9% (4 a 5,9)	0,4% menos (1,3 menos a 0,6 más)	ΦΦΦΦ MODERADA ^{a,b}	Es muy probable que el uso de simvastatina + ezetimibe disminuya los IAM (fatales o no), en preventión primaria en personas con ERC no terminal.	
ACV no hemorrágico Seguimiento: mediana 4,9 años Nº de participantes: 9.270 (1 ECA) ¹	RR 0,75 (0,6 a 0,94)	3,8%	2,8% (2,3 a 3,5)	0,9% menos (1,5 menos a 0,2 menos)	ΦΦΦΦ ALTAb	El uso de simvastatina + ezetimibe disminuye los ACV isquémicos, en preventión primaria en personas con ERC no terminal.	
Revascularización Seguimiento: mediana 4,9 años Nº de participantes: 9.270 (1 ECA) ¹	RR 0,79 (0,68 a 0,93)	7,6%	6,0% (5,2 a 7,1)	1,6% menos (2,4 menos a 0,5 menos)	ΦΦΦΦ ALTAb	El uso de simvastatina + ezetimibe disminuye las revascularizaciones, en preventión primaria en personas con ERC no terminal.	
Colesterol LDL Evaluado con: mg/dL Seguimiento: mediana 31 meses Nº de participantes: 9.270 (1 ECA) ¹							La diferencia absoluta fue de 32,90 mg/dL (0,85 mmol/L) MENOS, debido a que placebo redujo 5,80 mg/dL y el uso de simvastatina + ezetimibe redujo 38,70 mg/dL. En términos absolutos una diferencia de 61%, con 71% en grupo simvastatina + ezetimibe y 9% en grupo placebo.

a. Implicaciones: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

Combinación e

Referencias

Sof 11b. Ezetimibe combinado principalmente con estatina comparado con monoterapia o placebo en prevención primaria (con alto riesgo cardiovascular) (MGR).

Paciente o población: prevención primaria con alto riesgo cardiovascular

Intervención: ezetimibe más otros fármacos modificadores de lípidos (principalmente estatinas)

Comparación: otros fármacos modificadores de lípidos (estatina o fenofibrato) solos o más placebo

Resultado	Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza	Qué pasa
		Efecto relativo (IC95%)	Monoterapia o Placebo		
Mortalidad por todas las causas					
Seguimiento: 1 a 6 años Nº de participantes: 21.222 8 ECA) ¹	RR 0,98 (0,91 a 1,05)	123 por 1.000 (112 a 129)	120 por 1.000 (112 a 129)	⊕⊕ ^{a, b, c} BAJA	Ezetimibe + estatinas reduciría muy poco o nada la mortalidad por todas las causas comparado con estatina en preventión primaria.
Mortalidad cardiovascular					
Seguimiento: 1 a 6 años Nº de participantes: 19.457 (6 ECA) ¹	RR 1 (0,89 a 1,12)	56 por 1.000 (50 a 63)	56 por 1.000 (50 a 63)	⊕⊕ ^{a, b, c} BAJA	Ezetimibe + estatinas no reduciría la mortalidad CV comparado con estatina en preventión primaria.
Eventos cardiovasculares mayores					
Seguimiento: 1 a 6 años Nº de participantes: 21.727 (10 ECA) ¹	RR 0,94 (0,90 a 0,98)	284 por 1.000 (256 a 278)	267 por 1.000 (256 a 278)	⊕⊕ ^{a, b} BAJA	Ezetimibe + estatinas reduciría poco los eventos cardiovasculares mayores en comparación con estatinas, en preventión primaria
IAM no fatal					
Seguimiento: 1 a 6 años Nº de participantes: 21.145 (6 ECA) ¹	RR 0,88 (0,81 a 0,95)	105 por 1.000 (85 a 100)	92 por 1.000 (85 a 100)	⊕⊕ ^{a, b} BAJA	Ezetimibe + estatinas contribuiría poco a reducir IAM no fatal comparado con estatina en preventión primaria.
ACV no fatal					
Seguimiento: 1 a 6 años Nº de participantes: 21.205 (6 ECA) ¹	RR 0,83 (0,71 a 0,97)	32 por 1.000 (23 a 31)	27 por 1.000 (23 a 31)	⊕⊕ ^{a, b} BAJA	Ezetimibe + estatinas contribuiría poco a reducir ACV no fatal comparado con estatina en preventión primaria.
Hepatopatía					
Seguimiento: 1 a 6 años Nº de participantes: 20.687 (4 ECA) ¹	RR 1,14 (0,96 a 1,35)	22 por 1.000 (22 a 30)	26 por 1.000 (22 a 30)	⊕⊕ ^{a, b} MODERADA	Ezetimibe + estatinas no aumenta el riesgo de hepatopatía comparado con estatina sola.
Miopatía					
Seguimiento: 1 a 6 años Nº de participantes: 20.581 (3 ECA) ¹	RR 1,31 (0,72 a 2,38)	2 por 1.000 (1 a 4)	2 por 1.000 (1 a 4)	⊕⊕ ^{a, b} MODERADA	Ezetimibe + estatinas muy probablemente no aumenta el riesgo de miopatía comparado con estatina sola.

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo: perdida en el seguimiento.
- b. Evidencia indirecta para preventión primaria (los hallazgos fueron impulsados por el estudio más grande (IMPROVE-IT) para preventión secundaria, en individuos con ECV establecida a los que se les administró ezetimibe más estatinas).
- c. Imprecision: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

Referencias

1. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Nov 19; 11:CD012502.

FIBRATOS: PREVENCIÓN PRIMARIA

Sof 12a/13. Fibratos en monoterapia o combinado con estatinas comparado con placebo o estatinas en prevención primaria (mayoritariamente personas con DM2) (MGR).

Paciente o población: prevención Primaria (mayoritariamente personas con DM2).

Intervención: fibratos

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin Fibratos	Con Fibratos	Diferencia		
Mortalidad Global Seguimiento: rango 1 años a 5 años Nº de participantes: 8.471 (5 ECA)	RR 1,01 (0,81 a 1,26)	2,6% (2,1 a 3,3)	2,6% (2,1 a 3,3)	0,0% menos (0,5 menos a 0,7 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El uso de fibratos podría no modificar la mortalidad global en prevención primaria, en comparación con placebo.
Mortalidad Cardiovascular Seguimiento: rango 1 años a 5 años Nº de participantes: 8.494 (5 ECA)	RR 1,01 (0,76 a 1,35)	2,2% (1,6 a 2,9)	2,2% (1,6 a 2,9)	0,0% menos (0,5 menos a 0,8 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El uso de fibratos podría no modificar la mortalidad cardiovascular en prevención primaria, en comparación con placebo.
Primario Combinado (muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal) Seguimiento: rango 2 años a 5 años Nº de participantes: 16.135 (6 ECA) ¹	RR 0,84 (0,79 a 0,96)	6,2% (4,9 a 5,9)	5,2% (4,9 a 5,9)	1,0% menos (1,3 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	El uso de fibratos muy probablemente disminuya un 16% el Evento Combinado (muerte CV o IAM no fatal o ACV no fatal) en prevención primaria, en comparación con placebo.
IAM fatal o no fatal Seguimiento: rango 2 años a 5 años Nº de participantes: 16.135 (6 ECA)	RR 0,79 (0,68 a 0,92)	4,6% (3,1 a 4,2)	3,6% (3,1 a 4,2)	1,0% menos (1,5 menos a 0,4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	El uso de fibratos muy probablemente disminuya un 21% el IAM en prevención primaria, en comparación con placebo.
Interrupción por Evento Adverso Seguimiento: rango 2 años a 5 años Nº de participantes: 4.805 (3 ECA)	RR 1,38 (0,71 a 2,68)	0,8% (0,5 a 2)	1,0% (0,5 a 2)	0,3% más (0,2 menos a 1,3 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El uso de fibratos podría no modificar la interrupción por eventos adversos en prevención primaria, en comparación con placebo.

Explicaciones

a. Riesgo de Segoo. Alta pérdida en Seguimiento; FIRST tiene 31% y SENCAP 22%.

b. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

Referencias

1. Jakob T, Nordmann AJ, Schindelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. Cochrane Database Syst Rev 2016.

SoF 12b/13. Fibratos en monoterapia comparado con placebo en prevención primaria (mayoritariamente con diabetes) (MGR).

Paciente o población: prevención Primaria >70% diabetes.
 Intervención: fibratos
 Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa	
		Sin Fibratos	Con Fibratos			
Mortalidad Total Seguimiento: rango 5 años a 6 años Nº de participantes: 13.876 (2 ECA)	RR 1,11 (0,95 a 1,28)	5,3%	5,8% (5 a 6,7)	0,6% más (0,3 menos a 1,5 más)	MODERADO	El uso de fibratos muy probablemente no modifique la mortalidad total en prevención primaria, en comparación con placebo.
Mortalidad Cardiovascular Seguimiento: rango 5 años a 6 años Nº de participantes: 13.876 (2 ECA)	RR 1,08 (0,86 a 1,36)	2,0%	2,2% (1,7 a 2,7)	0,2% más (0,3 menos a 0,7 más)	MODERADO	El uso de fibratos muy probablemente no modifique la mortalidad cardiovascular en prevención primaria, en comparación con placebo.
IAM no fatal Seguimiento: rango 5 años a 6 años Nº de participantes: 14.040 (3 ECA)	RR 0,7 (0,58 a 0,84)	4,2%	2,9% (2,4 a 3,5)	1,3% menos (1,8 menos a 0,7 menos)	ALTA	El uso de fibratos disminuye el IAM no fatal, en comparación con placebo.
ACV isquémico Seguimiento: rango 5 años a 6 años Nº de participantes: 13.876 (2 ECA)	RR 0,89 (0,72 a 1,11)	2,6%	2,3% (1,8 a 2,9)	0,3% más (0,7 menos a 0,3 más)	MODERADO	El uso de fibratos muy probablemente reduce el ACV isquémico, en comparación con placebo.

Explicaciones

a. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

Referencias

1. MA propio restringido a 3 ECA de monoterapia con fibratos (sin estatinas concomitantes); FIELD Study, Helsinki Study, SENDCAP.

OMEGA-3: PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Sof 14/22. Mayor ingesta de grasas Omega-3 comparado con menor ingesta (o dieta habitual) en preventión primaria o secundaria (MGR)

Paciente o población: preventión primaria o secundaria

Intervención: mayor ingesta de grasas Omega-3 (en cápsulas o cambios dietarios)

Comparación: menor ingesta de grasas Omega-3 (o dieta habitual)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza ALTA	Qué pasa
		Sin Omega-3	Con Omega-3	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: rango 12 meses a 88 meses Nº de participantes: 143.693 (45 ECA) ¹	RR 0,97 (0,93 a 1,01)	8%	7,8% (7,4 a 8,1)	0,2% menos (0,6 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El aumento del omega-3 de cadena larga (LCn3) produce poco o ningún efecto en la mortalidad por todas las causas.
Mortalidad cardiovascular Seguimiento: rango 12 meses a 88 meses Nº de participantes: 117.837 (29 ECA) ¹	RR 0,92 (0,86 a 0,99)	5%	4,6% (4,3 a 4,9)	0,4% menos (0,7 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es muy probable que el aumento de omega-3 de cadena larga (LCn3) produzca poca o ninguna reducción en la mortalidad cardiovascular.
Mortalidad por enfermedad coronaria Seguimiento: rango 12 meses a 88 meses Nº de participantes: 127.378 (24 ECA) ¹	RR 0,9 (0,81 a 1)	2,9%	2,6% (2,4 a 2,9)	0,3% menos (0,6 menos a 0 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	El aumento de omega-3 de cadena larga (LCn3) podría producir poca o ninguna reducción en la mortalidad por enfermedad coronaria.
lAM Seguimiento: rango 12 meses a 88 meses Nº de participantes: 134.116 (32 ECA) ¹	RR 0,91 (0,85 a 0,97)	6,8%	6,2% (5,8 a 6,6)	0,6% menos (1 menos a 0,2 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^c	El aumento de omega-3 de cadena larga (LCn3) podría reducir ligeramente el lAM.
ACV Seguimiento: rango 12 meses a 88 meses Nº de participantes: 138.888 (31 ECA) ¹	RR 1,02 (0,94 a 1,12)	2%	2,1% (1,9 a 2,3)	0% menos (0,1 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	El aumento de omega-3 de cadena larga (LCn3) muy probablemente no reduzca el ACV.
Eventos cardiovasculares Seguimiento: rango 12 meses a 88 meses Nº de participantes: 140.482 (43 ECA) ¹	RR 0,96 (0,92 a 1,01)	12,5%	12% (11,5 a 12,6)	0,5% menos (1 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	El aumento de omega-3 de cadena larga (LCn3) produce poco o ningún efecto en los eventos cardiovasculares.
Triglicéridos (1 ECA) ²			Con dosis de 3 a 4 g/día se puede conseguir una reducción de los niveles de triglicéridos del 25 al 35%. El efecto más pronunciado puede alcanzar el 15% cuando los valores basales son más elevados (hipertrigliceridemia severa).			El aumento de omega-3 de cadena larga (LCn3) muy probablemente reduzca los triglicéridos séricos (evidencia principalmente de ECA con suplementos).

Explicaciones

- a. Riesgo de sesgo: el tamaño del efecto se acercó más a ningún efecto (RR 1) cuando el análisis se limitó a los ensayos con bajo riesgo de sesgo general y con análisis fijo.
- b. Imprecision: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.
- c. Riesgo de sesgo: el tamaño del efecto se acercó más a ningún efecto (RR 1) cuando el análisis se limitó a los ECA con bajo riesgo de sesgo. La sugerencia de una respuesta a la dosis en la metaregresión se perdió cuando se omitieron los datos de REDUCE-IT 2019.
- d. El desenlace triglicéridos es intermedio, considerado importante no crítico.

Referencias

1. Andelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 30;11:CD003177.
2. Pirlilo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia. Int J Cardiol. 2013 Dec 20;170(2 Suppl 1): S16-20.

ASPIRINA: PREVENCIÓN PRIMARIA

Sof 15. Aspirina comparada con no tratamiento en prevención primaria (SG2).

Paciente o población: prevención primaria
 Intervención: aspirina
 Comparación: no tratamiento

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		No tratamiento	Aspirina	Diferencia		
Infarto de miocardio Seguimiento: rango 4 a 12 años Nº de participantes: 161.680 (13 ECA) ¹	HR 0,85 (0,73 a 0,99)	2%	1,7% (1,5 a 2)	0,3% menos (0,5 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de AAS en prevención primaria muy probablemente disminuye el riesgo de infarto agudo de miocardio.
ACV isquémico Seguimiento: rango 4 a 12 años Nº de participantes: 129.068 (10 ECA) ¹	HR 0,81 (0,76 a 0,87)	1,5%	1,2% (1,1 a 1,3)	0,3% menos (0,4 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	El uso de AAS en prevención primaria muy probablemente disminuye el riesgo de infarto ACV isquémico.
Sangrado intracranal Seguimiento: 4 a 12 años Nº de participantes: 160.404 (12 ECA) ^{1, b}	HR 1,34. (1,14 a 1,57)	0,3%	0,4% (0,4 a 0,5)	0,1% más (0 menos a 0,2 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de AAS en prevención primaria aumenta ligeramente el riesgo de sangrado intracranal.
Sangrado digestivo Seguimiento: 4 a 12 años Nº de participantes: 140.801 (10 ECA) ^{1, b}	HR 1,56 (1,38 a 1,78)	0,5%	0,8% (0,7 a 1)	0,3% más (0,2 más a 0,4 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El uso de AAS en prevención primaria aumenta el riesgo de sangrado digestivo.

Explicaciones

- a. Bajo o nulo empleo de estatinas, incluso en ECA recientes.
 b. Variable definición de los tipos de sangrados, de acuerdo con cada ECA.

Referencia

- 1- Zheng SL, Roddick AI. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2019;321(3):277-287.

ESTATINAS: PREVENCIÓN SECUNDARIA

SoF 16a. Tratamiento con estatinas de alta intensidad comparado con moderada intensidad en personas con enfermedad cardiovascular establecida (MGR).

Paciente o población: en personas con ECV establecida
 Intervención: tratamiento con estatinas de alta intensidad
 Comparación: tratamiento con estatinas de moderada intensidad

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Moderada intensidad estatinas	Alta intensidad estatinas	Diferencia		
Mortalidad por cualquier causa Nº de participantes: 2.938 (6 ECA) ¹	RR 0,95 (0,87 a 1,03)	1,6%	1,5% (1,4 a 1,6)	0,1% menos (0,2 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta y moderada intensidad muy probablemente sean similares para mortalidad por todas las causas.
Mortalidad cardiovascular Seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: (5 ECA) ²	RR 0,93 (0,81 a 1,07)	0,7%	0,7% (0,6 a 0,7)	0,0% menos (0,1 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta y moderada intensidad muy probablemente sean similares para mortalidad cardiovascular.
Evento cardiovascular mayor (ECV/M) Seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: (5 ECA) ²	RR 0,85 (0,82 a 0,89)	2,2%	1,9% (1,8 a 2)	0,3% menos (0,4 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta intensidad reducen un poco más los ECV/M, en comparación con tratamientos de moderada intensidad.
Infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal Seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: (5 ECA) ²	RR 0,85 (0,76 a 0,94)	1,5%	1,3% (1,1 a 1,4)	0,2% menos (0,4 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida los tratamientos de alta intensidad reducen un poco más el IAM no fatal comparado con tratamientos moderada intensidad.
Revascularización coronaria Seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: (5 ECA) ²	RR 0,81 (0,76 a 0,85)	3,2%	2,6% (2,4 a 2,7)	0,6% menos (0,8 menos a 0,5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta intensidad reducen un poco más la revascularización coronaria, en comparación con tratamientos de moderada intensidad.
Accidente cerebro vascular (ACV) isquémico Seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: (5 ECA) ²	RR 0,84 (0,71 a 0,99)	0,6%	0,5% (0,4 a 0,6)	0,1% menos (0,2 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta y moderada intensidad son similares para reducir el ACV.

Explicaciones

a. Si bien hay población indirecta ya que solo un 20% presentaba antecedente de IAM (prevención secundaria) esto va a favor de la intervención.

b. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

Referencias

1. Koskinas KC, Sliotis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018 Apr 7; 39(14):1172-80.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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 Nov 13; 376(9753):1670-81.

Sof 16b. Tratamiento con estatinas de alta intensidad comparado con moderada/baja intensidad en prevención secundaria (efectos adversos) (MGR).

Paciente o población: personas con ECV establecida
 Intervención: estatinas de alta intensidad
 Comparación: estatinas de moderada/baja intensidad

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Moderada intensidad estatinas	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué basa
			Alta intensidad estatinas	Diferencia		
Incidencia de cáncer Seguimiento: mediana 5 años Nº de participantes: (5 ECA) ¹	RR 1,02 (0,89 a 1,18)	1,6% (1,4 a 1,9)	1,6% (1,4 a 1,9)	0,0% menos (0,2 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta, moderada o baja intensidad, no producen diferencia en cuanto a incidencia de cáncer,
Mialgia Nº de participantes: 9.355 (2 ECA) ²	RR 1,86 (1,35 a 2,57)	1,2% (1,6 a 3,1)	2,2% (0,4 más a 1,9 más)	1,0% más (0,4 más a 0,5 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta intensidad aumentan las mialgias comparado con moderada intensidad.
Rabdomiolisis Nº de participantes: 35.568 (5 ECA) ²	RR 4,15 (2,27 a 7,59)	0,1% (0,2 a 0,5)	0,3% (0,1 más a 0,5 más)	0,2% más (0,1 más a 0,5 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta intensidad, comparado con estatinas de moderada intensidad aumentan un poco más el riesgo de rabdomiolisis, comparado con estatinas de moderada intensidad.
Alteración hepática Nº de participantes: 23.211 (4 ECA) ²	RR 5,15 (3,32 a 7,96)	0,2% (0,7 a 1,6)	1,1% (0,5 más a 1,4 más)	0,9% más (0,5 más a 1,4 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida, los tratamientos de alta intensidad con estatinas muy probablemente producen alteración hepática, comparado con estatinas de moderada intensidad.
Incidencia de diabetes Nº de participantes: 12.064 (1 ECA) ²	RR 1,07 (0,96 a 1,19)	9,8% (9,4 a 11,7)	10,5% (0,4 menos a 1,9 más)	0,7% más (0,4 menos a 1,9 más)	⊕⊕⊕ MODERADA ^a	En personas con ECV establecida, los tratamientos de alta intensidad con estatinas muy probablemente aumentan la incidencia de diabetes, comparado con estatinas a menor intensidad.

Explicaciones

a. Imprecision: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

Referencias

1. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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 Nov 13; 376(9753):1670-81.
2. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification. Cardiometabolic Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.

SoF 17. Simvastatina 80 mg/día comparado con simvastatina 20 mg/día en prevención secundaria (efectos adversos) (MGR).

Paciente o población: prevención secundaria (efectos adversos)
 Intervención: simvastatina 80 mg/día
 Comparación: simvastatina 20 mg/día

Resultado	Ng de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)	Certeza	Quié pasa
Rabdomiólisis	Ng de participantes: 16,557 (2 ECA) ^{1,2}	RR 10,31 (1,32 a 80,78)	0 eventos	10 eventos	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
Miopatía	Ng de participantes: 16,557 (2 ECA) ^{1,2}	RR 18,71 (5,83 a 59,99)	3 eventos	62 eventos	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
					La simvastatina a dosis 80 mg muy probablemente aumente mucho los casos de miopatía.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo de publicación: MA propio que se basó en la búsqueda en paraguas del MA de Vale NY col. Statins for acute coronary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 1;(9), sumando al ECA SEARCH.
Referencias
 1. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, 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 Sep 15;292(11):1307-16.
 2. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Bulbulia R, Wallendszus K, Rahimj 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 Nov 13, 376(9753):1658-69.

Sof 18a. Estatinas (moderada a alta intensidad) comparado con placebo en población con o sin enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebral, periférica) (MGR).

Paciente o población: población con o sin enfermedad cardiovascular establecida (coronaria, cerebral, periférica)
 Intervención: estatinas esquemas de moderada a alta intensidad comprenden: simvastatina, pravastatina, atorvastatina y rosuvastatina
 Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza ALTA	Qué pasa
		Sin estatinas (placebo)	Con estatinas	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Nº de participantes: 60.166 (15 ECA) ¹	RR 0,87 (0,83 a 0,91)	11,4% (9,5 a 10,4)	9,9% (9,5 a 10,4)	1,5% menos (1,9 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas reducen la mortalidad por todas las causas, comparado con el placebo.
Mortalidad cardiovascular Seguimiento: mediana 4,8 años Nº de participantes: 129.526 (21 ECA) ^{2,3}	RR 0,78 (0,71 a 0,86)	0,6% (0,4 a 0,5)	0,5% (0,4 a 0,5)	0,1% menos (0,2 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con o sin ECV establecida, los tratamientos con estatinas (moderada y alta intensidad) reducen la mortalidad cardiovascular comparado con el placebo.
Eventos Cardiovasculares Mayores (ECVM) Seguimiento: mediana 4,8 años Nº de participantes: 129.526 (21 ECA) ^{2,3}	RR 0,78 (0,76 a 0,81)	3,6% (2,7 a 2,9)	2,8% (2,7 a 2,9)	0,8% menos (0,9 menos a 0,7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con o sin ECV establecida, los tratamientos con estatinas (moderada y alta intensidad) reducen los ECVM comparado con el placebo.
Infarto Agudo de Miocardio (IAM) no fatal Seguimiento: mediana 4,8 años Nº de participantes: 129.526 (21 ECA) ^{2,3}	RR 0,71 (0,66 a 0,76)	1,2% (0,8 a 0,9)	0,9% (0,8 a 0,9)	0,3% menos (0,4 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con o sin ECV establecida, los tratamientos con estatinas (moderada y alta intensidad) reducen los IAM, comparado con el placebo.
Revascularización coronaria Seguimiento: mediana 4,8 años Nº de participantes: 129.526 (21 ECA) ^{2,3}	RR 0,75 (0,72 a 0,79)	1,6% (1,2 a 1,3)	1,2% (1,2 a 1,3)	0,4% menos (0,4 menos a 0,3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con o sin ECV establecida, los tratamientos con estatinas (moderada y alta intensidad) reducen la necesidad de revascularización coronaria comparado con el placebo.
Accidente Cerebro Vascular (ACV) Seguimiento: mediana 4,8 años Nº de participantes: 129.526 (21 ECA) ^{2,3}	RR 0,85 (0,80 a 0,91)	0,8% (0,6 a 0,7)	0,7% (0,6 a 0,7)	0,1% menos (0,2 menos a 0,1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	En personas con o sin ECV establecida, los tratamientos con estatinas (moderada y alta intensidad) reducen los ACV comparado con el placebo.

Explicaciones

a. Del total (n=129.526), sólo el 37% (48.291) tenían antecedente de enfermedad coronaria.

Referencias

1. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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 Nov 13;376(9753):1670–81.

SoF 18b. Estatinas (alta/moderada) comparado con placebo/baja intensidad en prevención secundaria (efectos adversos) (MGR).

Paciente o población: prevención secundaria
 Intervención: estatinas alta/moderada intensidad
 Comparación: placebo /baja intensidad

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin estatinas/baja intensidad	Con estatinas Alta/moderada intensidad	Diferencia		
Mialgias Seguimiento: mediana entre 1,9 y 4,9 años Nº de participantes: 16.406 (4 ECA) ¹	RR 0,99 (0,81 a 1,22)	2,1%	2,1% (1,7 a 2,6)	0% menos (0,4 menos a 0,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Las estatinas (alta/moderada) intensidad muy probablemente produzcan poco o ningún aumento de las mialgias, con respecto a baja intensidad o placebo.
Alteración hepática Seguimiento: mediana entre 1,9 y 5 años Nº de participantes: 43.063 (7 ECA) ¹	RR 2,10 (1,62 a 2,72)	0,4%	0,8% (0,6 a 1,1)	0,4% más (0,2 más a 0,7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Las estatinas (alta/moderada) muy probablemente aumenten el riesgo de alteración hepática en comparación con baja intensidad o placebo.
Nuevo diagnóstico de diabetes Seguimiento: mediana entre 1,9 y 6,1 años Nº de participantes: 34.295 (5 ECA) ¹	RR 1,07 (0,98 a 1,18)	5,0%	5,3% (4,9 a 5,9)	0,3% más (0,1 menos a 0,9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Las estatinas (alta/moderada) muy probablemente aumenten ligeramente la incidencia de nuevos casos de diabetes con respecto a baja intensidad o placebo.
Rabdomiolisis Nº de participantes: 39.999 Seguimiento: entre 1,9 y 5,4 años (7 ECA) ¹	RR 1,33 (0,68 a 2,59)	0,1%	0,1% (0 a 0,2)	0% menos (0 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Las estatinas (alta/moderada) muy probablemente no produzcan efecto en la rabdomiolisis con respecto a baja intensidad o placebo.
Incidencia de cáncer Seguimiento: mediana 4,8 años Nº de participantes: 169.138 (26 ECA) ²	RR 0,99 (0,91 a 1,09)	5,6%	5,5% (5,1 a 6,1)	0,1% menos (0,5 menos a 0,5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Las estatinas (alta/moderada) muy probablemente no produzcan efecto en la incidencia de cáncer en comparación con baja intensidad o placebo.
Muertes por cáncer u otras causas no vasculares Seguimiento: mediana 4,8 años Nº de participantes: 169.138 (26 ECA) ²	RR 0,97 (0,92 a 1,03)	2,3%	2,2% (2,1 a 2,4)	0% menos (0,2 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Las estatinas (alta/moderada) muy probablemente no produzcan muertes por cáncer u otras causas no vasculares en comparación con baja intensidad o placebo.

Explicaciones

a. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

b. Heterogeneidad. La toxicidad grave se limitó principalmente a dosis de alta intensidad.

Referencias

1. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13; 376(9753):1670-81.

Sof 19/20a. Estatinas a moderada intensidad en monoterapia comparado su asociación con ezetimibe (en ECV establecida) (MGR).

Paciente o población: personas con ECV establecida
 Intervención: estatinas moderada intensidad con ezetimibe
 Comparación: estatinas moderada intensidad monoterapia

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Monoterapia estatinas	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
			Estatina con ezetimibe	Diferencia		
Mortalidad por todas las causas Seguimiento: entre 6 meses a 6 años Nº de participantes: (8 ECA) ^{1, a}	RR 0,99 * (0,91 a 1,07)	1231 (15,3%)	1215 (15,4%)	p=0,78	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	Estatinas con ezetimibe muy probablemente no reduzca la mortalidad por todas las causas en comparación con monoterapia con estatinas en ECV establecida
Mortalidad cardiovascular Seguimiento: entre 6 meses a 6 años Nº de participantes: (8 ECA) ^{1, a}	RR 1, * (0,89 a 1,13)	538 (6,8%)	537 (6,9%)	p=1,00	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	Estatinas con ezetimibe muy probablemente no reduce la mortalidad cardiovascular en comparación con monoterapia con estatinas en ECV establecida.
IAM no fatal Seguimiento: entre 6 meses a 6 años Nº de participantes: (8 ECA) ^{1, a}	RR 0,87 (0,8 a 0,95)	12,5%	10,9% (10 a 11,9)	1,6% menos (2,5 menos a 0,6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	Estatinas con ezetimibe muy probablemente reduce el IAM no fatal, en comparación con monoterapia con estatinas.
ACV no fatal Seguimiento: entre 6 meses a 6 años Nº de participantes: (8 ECA) ^{1, a}	RR 0,86 (0,74 a 1)	4%	3,4% (3 a 4)	0,6% menos (1 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^d	Estatinas con ezetimibe muy probablemente reduce poco el ACV no fatal, en comparación con monoterapia con estatinas.
Cáncer Seguimiento: entre 6 meses a 6 años Nº de participantes: (8 ECA) ^{1, a, c}	RR 1,02 (0,93 a 1,13)	9,3%	9,5% (8,6 a 10,5)	0,2% más (0,7 menos a 1,2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Estatinas con ezetimibe muy probablemente no produzcan cáncer, en comparación con monoterapia con estatinas.
Rabdomiólisis Seguimiento: entre 6 meses a 6 años Nº de participantes: (8 ECA) ^{1, a}	RR 0,72 (0,35 a 1,47)	0,2%	0,2% (0,1 a 0,3)	0,1% menos (0,1 menos a 0,1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	Estatinas con ezetimibe muy probablemente no produzcan rabdomiólisis, en comparación con monoterapia con estatinas (moderada a alta intensidad).
CPK elevada y/o miopatía Seguimiento: entre 6 meses a 6 años Nº de participantes: (6 ECA) ¹			RR 0,83 (IC95% 0,6 a 1,15 (6 ECA, n=17.384)		⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Estatinas con ezetimibe muy probablemente produzca poca/nula diferencia en CPK elevada y/o miopatía, en comparación con monoterapia con estatinas.

Explicaciones

- a. Todos los pacientes del grupo ezetimibe recibieron dosis de 10 mg/día combinados con una estatina, y en más del 93% fue simvastatina 40 mg/día.
 b. C. Más del 98% de los eventos y el 99% del total de pacientes provenían de estudio único (IMPROVE-IT).
 d. Riesgo de sesgo: el IMPROVE-IT incluyó al 93% de los participantes y 42% de pérdida de seguimiento.

Referencias

1. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, El Bilti R, Siemieniuk RC, Vandvik PO, et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. *J Eval Clin Pract.* 2018 Feb; 24(1):222-31.
 * Estudio IMPROVE-IT.

EZETIMIBE: PREVENCIÓN SECUNDARIA

Sof 19/20b. Ezetimibe 10 mg comparado con placebo para eventos subrogados (perfil lipídico) (MGR).

Paciente o población: eventos subrogados (perfil lipídico)
 Intervención: ezetimibe 10 mg
 Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Impacto	Certeza
Colesterol Total Seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 827 (1 ECA) ¹	Ezetimibe redujo la concentración plasmática de Colesterol Total (en mmol/l) directo desde el inicio hasta el punto final en una media del 12,40%; en comparación con un aumento del 0,57% con placebo (p<0,01).	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
LDL Seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 825 (1 ECA) ¹	Ezetimibe redujo la concentración plasmática de LDL (en mmol/l) directo desde el inicio hasta el punto final en una media del 17,69%; en comparación con un aumento del 0,79% con placebo (p<0,01).	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
HDL Seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 825 (1 ECA) ¹	Ezetimibe produjo un aumento en la concentración plasmática de HDL (en mmol/l) directo desde el inicio hasta el punto final en una media de 1,01%; en comparación con un aumento del 1,32% con placebo (p<0,01).	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
TG Seguimiento: media 12 semanas Nº de participantes: 827 (1 ECA) ¹	Ezetimibe redujo la concentración plasmática de TG (en mmol/l) directo desde el inicio hasta el punto final en una media del 1,71%; en comparación con un aumento del 1,93% con placebo (p=0,09).	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}

Explicaciones

- a. Evidencia indirecta; se asume el cambio en perfil lipídico como resultado intermedio (subrogado para ECV). Adicionalmente, poco tiempo de Seguimiento (3 meses).
 b. Imprecisión: valor de p no significativo.

Referencias

1. Dujovne CA, Eltinger MP, McNeer JF, Lipka J, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002 Nov 15, 90(10):1092-7.

FIBRATOS: PREVENCIÓN SECUNDARIA

SOF 21. Fibratos (SIN clofibrato) comparado con Placebo en Prevención Secundaria (MGR).

Paciente o población: prevención Secundaria

Intervención: Fibratos (SIN clofibrato)

Comparación: placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Qué pasa
		Sin Fibratos	Con Fibratos	Diferencia		
Mortalidad Global Seguimiento: rango 1 a 5 años Nº de participantes: 7.909 (5 ECA) ¹	RR 1,01 (0,91 a 1,12)	14,6% (13,3 a 16,4)	14,8% (13,3 a 16,4)	0,1% más (1,3 menos a 1,8 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a, b}	El uso de fibratos podría no modificar la mortalidad global en preventión secundaria, en comparación con placebo.
Mortalidad Cardiovascular Seguimiento: rango 1 a 5 años Nº de participantes: 7.909 (5 ECA) ¹	RR 0,98 (0,84 a 1,15)	7,3% (6,1 a 8,4)	7,1% (6,1 a 8,4)	0,1% menos (1,2 menos a 1,1 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a, b}	El uso de fibratos podría no modificar la mortalidad cardiovascular en preventión secundaria, en comparación con placebo.
Primario Combinado (muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal) Seguimiento: rango 2 a 5 años Nº de participantes: 10.320 (7 ECA) ¹	RR 0,9 (0,79 a 1,03)	20,4% (16,1 a 21)	18,3% (16,1 a 21)	2% menos (4,3 menos a 0,6 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a, c}	El uso de fibratos podría disminuir el Evento Combinado (muerte CV o IAM no fatal o ACV no fatal) en preventión secundaria, en comparación con placebo.
IAM fatal o no fatal Nº de participantes: 8.304 (6 ECA) ¹	RR 0,85 (0,76 a 0,94)	14,9% (11,3 a 14)	12,6% (11,3 a 14)	2,2% menos (3,6 menos a 0,9 menos)	⊕⊕○○ BAJA ^{b, c}	El uso de fibratos podría disminuir el IAM en preventión secundaria, en comparación con placebo.
ACV (hemorrágico o isquémico, fatal y no fatal) Nº de participantes: 7.189 (3 ECA) ¹	RR 0,94 (0,78 a 1,14)	5,6% (4,4 a 6,4)	5,3% (4,4 a 6,4)	0,3% menos (1,2 menos a 0,8 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a, b}	El uso de fibratos podría no modificar el ACV en preventión secundaria, en comparación con placebo.

Explicaciones

a. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

b. Riesgo de sesgo.

c. Evidencia indirecta: el comparador incluye también el tratamiento con estatinas.

Referencias

1. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. Cochrane Database Syst Rev 2015 Oct 25, (10).

ASPIRINA: PREVENCIÓN SECUNDARIA

Sof 23. Aspirina comparada con no tratamiento en personas con ECV establecida (SG2).

Paciente o población: personas con ECV previa

Configuración: ambulatoria

Intervención: aspirina

Comparación: no tratamiento

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Qué pasa
		No aspirina	Aspirina		
Mortalidad cardiovascular Nº de participantes: 18.249 (16 ECA) ¹	RR 0,87 (0,78 a 0,98)	7,6%	6,6% (5,9 a 7,5)	1% menos (1,7 menos a 0,2 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
IAm no fatal Nº de participantes: 11.265 (6 ECA) ¹	RR 0,69 (0,6 a 0,8)	8,9%	6,2% (5,4 a 7,1)	2,8% menos (3,6 menos a 1,8 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
ACV isquémico Nº de participantes: 6.984 (10 ECA) ¹	RR 0,81 (0,71 a 0,92)	16,6%	13,4% (11,8 a 15,2)	3,1% menos (4,8 menos a 1,3 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
Algun evento cardiovascular serio Nº de participantes: 18.249 (16 ECA) ¹	RR 0,81 (0,75 a 0,87)	19,7%	15,9% (14,8 a 17,1)	3,7% menos (4,9 menos a 2,5 menos)	⊕⊕⊕ ALTA
Sangrado mayor extracraneal Nº de participantes: 18.249 (16 ECA) ¹	RR 2,69 (1,25 a 5,76)	0,1%	0,2% (0,1 a 0,4)	0,1% más (0 menos a 0,3 más)	⊕⊕⊕ ALTA
ACV hemorrágico Nº de participantes: 18.249 (16 ECA) ¹	RR 1,67 (0,97 a 2,9)	0,2%	0,3% (0,2 a 0,6)	0,1% más (0 menos a 0,4 más)	⊕⊕○ MODERADA ^a

Explicaciones

a. Imprecisión: el IC95% cruza el valor 1, comprende tanto beneficio como la posibilidad de no beneficio.

Referencias

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patroni C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. The Lancet; 2009.



Anexo 4. Resumen narrativo de la evidencia

NOTA: la valoración de la calidad de la evidencia fue realizada por el EE y validada por el panel, pudiendo diferir de la valoración de la GPC o RS-MA de la que proceden.

NOTA: 1 mmol/l en los estudios corresponde a 38,7 mg/dl. De manera más didáctica se suele hablar de 40 mg/dl.

ESTATINAS

Los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, comúnmente conocidos como estatinas, actúan reduciendo la síntesis de colesterol en el hígado. Esta reducción en la producción hepática se traduce en un descenso de los niveles de colesterol plasmático, fundamentalmente a expensas de una reducción significativa del LDL que constituyen uno de los principales promotores de la aterosclerosis.

Todas las estatinas, aunque con diferente potencia, han demostrado un impacto positivo sobre los ECV, pudiendo establecerse un efecto de clase. El tratamiento con estatinas no ha podido demostrar beneficios en la insuficiencia cardíaca avanzada, sin embargo, esta situación clínica que necesita la intervención del segundo/tercer nivel de atención se encuentra fuera de los alcances de la presente GPC.

ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Población general adulta sin enfermedad cardiovascular establecida

NICE recomienda atorvastatina 20 mg/día (intensidad moderada) en prevención primaria en personas con RCVG igual o mayor del 10% en 10 años según el calculador QRISK2 (score de riesgo cardiovascular de Inglaterra) [20].

SIGN recomienda ofrecer tratamiento con atorvastatina 20 mg/día (intensidad moderada) en personas adultas con alto RCV sin ECV establecida, después de una discusión informada de los riesgos y beneficios [21].

RS-MA

La GPC NICE 2014 sobre lípidos hace su propio MA sobre el uso de estatinas (generalmente a intensidad moderada) para prevención primaria versus placebo [20]. Incluyó 11 estudios para población con FRCV sin ECV establecida. Incluyeron 4 estudios con distintas proporciones de personas con DM2 (21%, 24,3%, 35% y un tercero de n muy pequeño con 91,2%). Los ECA si bien eran de población general, reclutaban según FRCV: el rango de las edades medias fue entre 51 y 66 años; excepto en 2 estudios, entre el 51% y el 100% de los participantes eran de sexo masculino; casi todos los estudios incluían alguna proporción de fumadores (15,7%, 18%, 20%, 24%, 33,2% y 44%) o historia de tabaquismo (26,4% y 90%). Los



valores promedio de LDL (mg/dl) se reportaron en 5 estudios y los de IMC en casi todos fue informado: 23,8, 24,4, 24,7, 26, 27, 28, 28,3, 28,6, 29,2 kg/m².

La presencia de HTA o toma de antihipertensivos fue reportada en 6 estudios con proporciones de personas con HTA variables (15%, 29%, 42%, 69,2%, 74% y 80%).

En este MA de NICE [20], **en población con FRCV múltiples, sin ECV establecida (prevención primaria), los tratamientos con estatinas (a predominio de intensidad moderada)**, en comparación con placebo, en un tiempo de alrededor de 5 años:

- **Disminuyen ligeramente la mortalidad por todas las causas.** Mortalidad por todas las causas (8 ECA; n=54665, seguimiento 2 a 5 años): RR 0,89 (IC95% 0,83 a 0,96). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**
- **Probablemente disminuyen ligeramente la mortalidad cardiovascular.** Mortalidad cardiovascular (5 ECA; n=35087, seguimiento de 1,9 a 5,3 años): RR 0,90 (IC95% 0,79 a 1,01). **Calidad de evidencia alta.**
- **Disminuyen los IAM.** IAM no fatal (5 ECA; n=33.515, seguimiento de 1,9 a 5,3 años): RR 0,61 (IC95% 0,51 a 0,73) . **Calidad de evidencia alta.**
- **Disminuyen los ACV.** ACV (6 ECA; n=53116, seguimiento de 1,9 a 5,3 años): RR 0,79 (IC95% 0,69 a 0,90). **Calidad de evidencia alta.**

En prevención primaria en población con FRCV múltiples, las estatinas (generalmente de intensidad moderada) disminuyen IAM, ACV, y mortalidad cardiovascular y por todas las causas.

La RS-MA Cochrane de 2013 evaluó los daños y beneficios de las estatinas en personas sin antecedentes de ECV, comparado con placebo o atención habitual [37]. La duración mínima del tratamiento era de un año y un seguimiento para los resultados de al menos seis meses, en adultos sin restricciones en cuanto a niveles de CT, LDL o HDL, y donde sólo el 10% o menos tenían antecedentes de ECV. Se incluyeron 18 ECA (n=56934), de los cuales 14 reclutaron participantes con FRCV (8 ECA con lípidos elevados, 4 ECA en personas con diabetes, HTA, microalbuminuria, personas postmenopáusicas) y observaron resultados entre 1 a 5,3 años. El tamaño de la población reclutada en los ECA osciló entre 47 y 17.802 participantes. La edad media fue de 57 años (rango 28 a 97 años), el 60,3% sexo masculino y de los ocho ensayos que informaron sobre el origen étnico, el 85,9% eran caucásicos.

RESULTADOS

Mortalidad por todas las causas: 13 ECA con 48.060 participantes (8 ECA con estatinas de intensidad moderada). Durante la observación, 1.077/24.408 (4,4%) murieron en el grupo de estatinas en comparación con 1.223/23.652 (5,1%) en el grupo de placebo. El ajuste produce un NNT por 5 años de 96 (IC95% 64 a 244). Solo el ensayo JUPITER mostró una reducción en la mortalidad por todas las



causas [38]. Cuando los datos se agruparon utilizando un modelo de efecto fijo, se observó una reducción que favoreció el tratamiento con estatinas en un 14% (OR 0,86 IC95% 0,79 a 0,94). **Calidad de evidencia moderada por inconsistencia** (solo el ECA JÚPITER mostró una reducción en la mortalidad total).

Enfermedad coronaria fatal y no fatal: (14 ECA; n=48.049, 9 ensayos con intensidad moderada) pero sólo 4 ECA mostraron evidencia de una reducción en este resultado combinado, que se mantuvo en el análisis agrupado utilizando un modelo de efecto fijo: 820/24.217 (3,4%) en el grupo de estatinas versus 1.114/23.832 (4,6%) en el grupo placebo. El ajuste produjo un NNT por 5 años de 56 (IC95% 46 a 75); con RR 0,73 (IC95% 0,67 a 0,80). **Calidad de evidencia alta.**

ACV combinados fatales y no fatales: 10 ECA (n=40.295, 7 ensayos con estatinas de intensidad moderada) informaron sobre eventos de ACV. Dos ensayos que se habían detenido prematuramente (con el riesgo de sesgo potencial que esto introduce) demostraron una reducción significativa en este resultado combinado con el uso de estatinas. Esta reducción se observó en el análisis agrupado utilizando un modelo de efecto fijo: 345/20.302 (1,7%) en el grupo de estatinas versus 442/19.993 (2,2%) en el grupo de placebo; arrojando RR 0,78 (IC95% 0,68 a 0,89). **Calidad de evidencia alta.**

ECVM combinados fatales y no fatales: 14 ECA (n=48.049; 9 ensayos con intensidad moderada), pero 4 ECA mostraron evidencia de una reducción en este resultado combinado, que se mantuvo en el análisis agrupado utilizando un modelo de efecto fijo: 820/24.217 (3,4%) en el grupo de estatinas versus 1.114/23.832 (4,6%) en el grupo placebo. El ajuste produce un NNT por 5 años de 56 (IC95% 46 a 75); con RR 0,73 (IC95% 0,67 a 0,80). **Calidad de evidencia alta.**

Revascularización: 7 ECA (n=42.403 con 4 ensayos con estatinas a intensidad moderada) participantes: 286/21.166 (1,4%) en el grupo de estatinas versus 461/21.237 (2,2%) en el grupo de placebo se sometieron a angioplastia coronaria transluminal percutánea o bypass. Tres de los ensayos más grandes pudieron demostrar menos eventos de revascularización en los grupos de intervención en comparación con los grupos de control con el uso de estatinas. Esto se mantuvo en el análisis agrupado utilizando un modelo de efecto fijo arrojando RR 0,62 (IC95% 0,54 a 0,72). **Calidad de evidencia alta.**

Colesterol total: 14 ECA, de los cuales, 11 eran con estatinas a intensidad moderada, observaron una diferencia neta de medias -40,60 mg/dl (IC95% -29,38 a -52,20 mg/dl menor). Original: 1,05 mmol/l (-1,35 a -0,76 mmol/l). **Calidad de evidencia alta.**

Colesterol LDL: 16 ECA, 12 de los cuales eran con estatinas de moderada intensidad, observaron una diferencia neta de medias -38,67 mg/dl (IC95% -44,85 a -32,86). Original: -1,00 mmol/l (IC95% -1,16 a -0,85 mmol/L). **Calidad de evidencia alta.**



Las estatinas en la prevención primaria muy probablemente disminuyen la mortalidad por todas las causas. En la misma línea que la RS de Taylor, el MA más reciente de Nunes y col. de 2017 (9 ECA) evaluó los efectos de las estatinas sobre la mortalidad por todas las causas en prevención primaria [39]. La reducción de la mortalidad por todas las causas con estatinas fue de OR 0,90 (IC95% 0,82 a 0,96). También realizaron un MA para cada fármaco: pravastatina OR 0,85 (IC95% 0,70 a 1,05); atorvastatina OR 0,85 (IC95% 0,73 a 1,00); rosuvastatina 0,87 (IC95% 0,75 a 1,01). *Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.*

La terapia con estatinas disminuye la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, IAM y ACV en prevención primaria. Una RS-MA de Chou y col. de 2016 (de la U.S. Preventive Services Task Force de EE.UU.) revisó los beneficios y los daños de las estatinas para la prevención de las enfermedades cardiovasculares [40]. Incluyeron 19 ECA (n=71.344 participantes con edad media entre 51 y 66 años) que compararon estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina) versus placebo o ninguna estatina. Sólo 2 estudios incluyeron participantes con antecedentes de ECVM, el resto son prevención primaria de ECVM.

El tratamiento con estatinas se asoció con una disminución del riesgo de:

- Mortalidad por todas las causas RR 0,86 (IC95% 0,80 a 0,93); reducción del riesgo absoluto (RRA) -0,40% (IC95% -0,64% a -0,17%), **calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**
- Mortalidad cardiovascular RR 0,69 (IC95% 0,54 a 0,88); RRA -0,43% (IC95% -0,75% a -0,11%), **calidad de evidencia alta.**
- ACV RR 0,71 (IC95% 0,62 a 0,82); RRA -0,38% (IC95% -0,53% a -0,23%), **calidad de evidencia alta.**
- IAM RR 0,64 (IC95% 0,57 a 0,71); RRA -0,81% (IC95% -1,19 a -0,43%), **calidad de evidencia alta.**
- Eventos cardiovasculares compuestos RR 0,70 (IC95% 0,63 a 0,78); RRA -1,39% (IC95% -1,79 a -0,99%), **calidad de evidencia alta.**

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La HF es una enfermedad genética muy poco frecuente caracterizada por niveles altos de colesterol (hipercolesterolemia) en la sangre, específicamente, altos niveles de LDL [7].

Se trata de un trastorno hereditario autosómico-dominante causado principalmente por mutaciones del gen *LDLR* ubicado en el brazo corto del cromosoma 19, que codifica para el receptor de la LDL, encargado de reconocer al colesterol de baja densidad y removerlo del flujo sanguíneo, o bien, en el gen que codifica para la *ApoB*, causando el mal funcionamiento de esta proteína encargada también de



movilizar al colesterol cuando este se une al receptor de la LDL. Otras mutaciones más raras en los genes APOB y PCSK9 tienen consecuencias funcionales similares [8].

El RR de muerte de las personas con HF no tratados con estatinas es tres a cuatro veces mayor por lo que la detección y el tratamiento tempranos son importantes[9]. Se relaciona con un historial familiar de enfermedad coronaria prematura y/o colesterol extremadamente elevado [41]. Personas adultas que cumplen los criterios de Simon Broome [9], es decir, tienen al menos dos determinaciones confirmadas elevadas de CT en ayunas >300 mg/dl o LDL >190 mg/dl, combinado con signos de xantomas tendinosos y/o antecedentes familiares de cardiopatía prematura, presentan sospecha de HF a ser evaluada por profesionales con experiencia en HF, para confirmar el diagnóstico, el tratamiento y la coordinación de las pruebas de los familiares (el 50% de los cuales, en promedio, también tendrán HF). El cribado de familiares de personas con HF confirmada es la opción que resultó más rentable (costoefectiva) para detectar casos [42,43], en comparación con otras intervenciones (por Ej: cribado de población universal, cribado oportunitista en atención primaria, cribado de personas ingresadas en el hospital con IAM prematuro o rastreo de familiares de pacientes afectados).

Las estatinas reducen el riesgo de enfermedad coronaria ante HF. Un estudio de cohorte publicado por Versmissen y col. en 2008 incluyó 2.146 participantes con HF sin enfermedad coronaria (prevención primaria), provenientes 27 clínicas ambulatorias de lípidos diagnosticadas antes del 1 de enero de 1990 (justo después de que la primera estatina -simvastatina- estuviera disponible en los Países Bajos), con un seguimiento medio de 8,5 años, para determinar la eficacia del tratamiento con estatinas sobre la incidencia de enfermedad coronaria [44]. Definieron la enfermedad coronaria como al menos uno de los siguientes: IAM (al menos dos: síntomas clásicos (>15 minutos); anomalías electrocardiográficas específicas; enzimas cardíacas elevadas (>2 veces el límite superior de lo normal); intervención coronaria percutánea u otros procedimientos invasivos; cirugía de revascularización coronaria). Para comparar con la población general, machearon por edad y sexo a personas mayores de 55 años con HF y población general del estudio de Rotterdam (gran cohorte prospectiva iniciada en 1990 para valorar la carga de enfermedad en adultos).

En enero de 1990, 413 (21%) de quienes participaban habían iniciado el tratamiento con estatinas, y otros 1294 (66%) lo iniciaron durante el seguimiento después de una media de 4,3 años (desvió estándar: DE 3,3 años). La mayoría recibieron simvastatina (n=1.167, 33 mg al día) o atorvastatina (n=211, 49 mg al día), las estatinas menos utilizadas fueron pravastatina y fluvastatina.

El resultado principal fue “enfermedad coronaria” en participantes “tratados” (recibieron estatinas desde el inicio) y “no tratados” (inicio tardío de estatinas) en comparación con un modelo de regresión de Cox en el que el uso de estatinas era una variable dependiente del tiempo. Durante 7.473 persona-años de participantes



tratados con estatinas y 9.319 persona-años de participantes no tratados, 408 tuvieron un evento coronario incidente, de los cuales 161 habían estado usando estatinas durante un promedio de 3,4 años (mediana 2,7 años, rango de 1 mes a 11,6 años). Los tratados con estatinas observaron una reducción general del riesgo de IAM del 76% (HR 0,24 IC95% 0,18 a 0,30; $p<0,001$) ajustado por sexo y edad. Este beneficio se pronuncia más aún al ajustar por tabaquismo, HDL, LDL, diabetes e HTA resultando en una reducción de riesgo del 82% (HR 0,18 IC95% 0,13 a 0,25; $p<0,001$). **Calidad de evidencia alta** [estudio observacional con magnitud muy grande del efecto (+2)].

En cuanto al macheo con el subgrupo de la cohorte de Rotterdam, el riesgo absoluto de IAM fue 60,5/1.000 en las personas-año no tratadas (inicio tardío de estatinas), 6,7/1.000 personas-año en el grupo tratado con estatinas, y 4,1/1.000 personas-año en la muestra del estudio Rotterdam. En personas con HF tratadas no hubo diferencia estadísticamente significativa respecto al subgrupo del estudio de Rotterdam (media de edad de 61,6 años): HR 1,44 IC95% 0,80 a 2,60; $p=0,23$.

Calidad de evidencia baja (estudio observacional).

En personas no tratadas el riesgo de IAM fue 8,7 veces mayor (HR 8,69 IC95% 4,77 a 15,82; $p<0,001$) respecto al subgrupo del estudio de Rotterdam. **Calidad de evidencia alta (estudio observacional, con magnitud muy grande del efecto (+2)).**

PERSONAS CON DIABETES

La guía europea [23] recomienda (sin aclarar a qué considera riesgo elevado):

- Ofrecer tratamiento con estatinas a todas las personas con diabetes de 40 años con riesgo elevado.
- En diabetes con un riesgo muy alto, alcanzar un objetivo de LDL < 70 mg/dl, o una reducción de al menos 50% si el LDL basal está entre 70 y 135 mg/dl.
- En diabetes con un riesgo muy alto, alcanzar un objetivo de LDL < 100 mg/dl, o una reducción de al menos 50% si el LDL basal está entre 100 y 200 mg/dl.

La guía NICE realizó una RS-MA para evaluar los tratamientos con estatinas en prevención primaria en personas con diabetes [20]. Incluyó 4 ECA: 3 de prevención primaria y 1 de prevención secundaria.



Diabetes

ECA	Población	Intensidad	Intervención	Comparador	Seguimiento	Características
Beishuizen 2005 [45]	DM tipo 2	Moderada	Simvastatina 20mg	Placebo	2 años	46% sexo masculino Edad media 58,2 años IMC 31,0 kg/m ² 26% TBQ 53% HTA Años de Diabetes: 7,8 años 55% insulinoterapia HbA1c 7,6% 15% microalbuminuria 22% IAM silente
Colhoun 2004 [46]	DM tipo 2	Moderada	Atorvastatina 10mg	Placebo	3,9 años	Edad media 61,8 años (38% <60 años) 32% sexo femenino 23% TBQ 15% AAS Presión arterial sistólica (PAS) 144 mmHg Presión arterial diastólica (PAD) 83 mmHg años de Diabetes: 7,8 años 65% sólo hipoglucemiantes 15% sólo insulina 4% ambas 30% retinopatía 38% obesidad HbA1c 7,81 %
Knopp 2006 ASPEN [47]	DM tipo 2	Moderada	Atorvastatina 10mg	Placebo	4 años	Edad media 61,1 años (37% >=65 años) 66% sexo masculino IMC 28,9 kg/m ² 12% TBQ activo Años de Diabetes: 8 años 55% HTA 28% dislipemia 17% IAM 5% ACV PAS 133,1 PAD 76,9 LDL 113 CT 194 HDL 47 TAG 147
Scandinavian Simvastatin Survival Study (45) [48]	DM tipo 2		Simvastatina 20mg	Placebo		Prevención secundaria

Las estatinas de moderada intensidad en comparación con placebo producen:

- Las estatinas en prevención primaria en personas con DM2, disminuirían ligeramente la mortalidad por todas las causas. RR 0,82 (IC95% 0,67 a 1,01); 4 ECA; n=11.100. Seguimiento: 2 a 4 años. **Calidad de evidencia baja por imprecisión y población indirecta** (el MA incluye estudio de 4444 participantes en prevención secundaria conocido como 4S).
- Las estatinas en prevención primaria en personas con DM2, disminuirían ligeramente la mortalidad cardiovascular. RR 0,86 (IC95% 0,66 a 1,12); 4 ECA; n=6.036. Seguimiento: 2 a 4 años. **Calidad de evidencia baja por imprecisión y población indirecta** (el MA incluye estudio de 4.444 participantes de prevención secundaria).
- Las estatinas en prevención primaria en personas con DM2, disminuirían los IAM no fatales. RR 0,57 (IC95% 0,42 a 0,78); 4 ECA; n=3.876. Seguimiento: 2 a 4 años. **Calidad de evidencia moderada por población indirecta** (el MA incluye



estudio de 4.444 participantes de prevención secundaria).

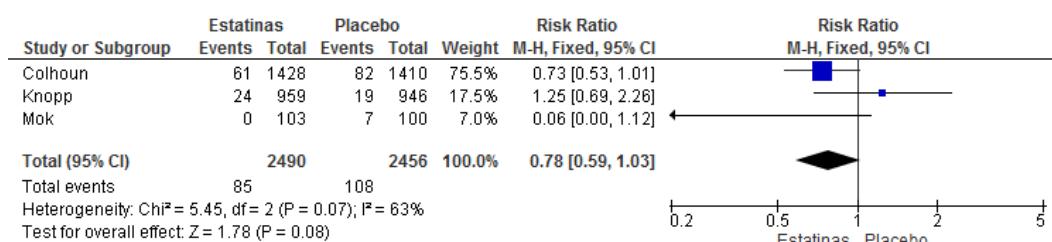
- Las estatinas en prevención primaria en personas con DM2, disminuyen los ACV. RR 0,72 (IC95% 0,61 a 0,86); 4 ECA; n=10.464. Seguimiento: 4 años. **Calidad de evidencia moderada por población indirecta** (el MA incluye estudio de 4.444 participantes de prevención secundaria).

NOTA DEL EE: combinando estos 4 outcomes (527 de 5.230 para estatinas vs 704 de 5.234 para placebo), calculamos el NNT, esto es que se necesitaría tratar 30 personas para evitar 1 evento (NNT global 30; IC95% 22 a 47).

METAANÁLISIS PROPIO de estatinas en prevención primaria en personas con DM2

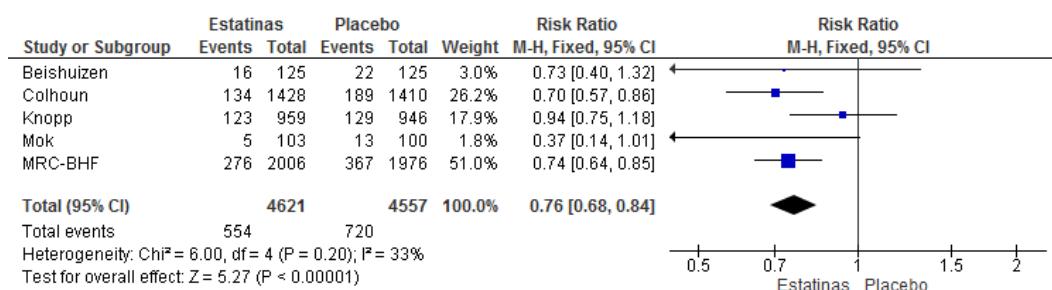
Partiendo de la RS-MA de NICE el EE realizó un nuevo MA excluyendo el ECA de prevención secundaria. Los resultados fueron:

Mortalidad por todas las causas



Las estatinas de intensidad moderada, podrían reducir la mortalidad por todas las causas en personas con DM2: RR 0,78 (IC95% 0,59 a 1,03). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión (-1)**.

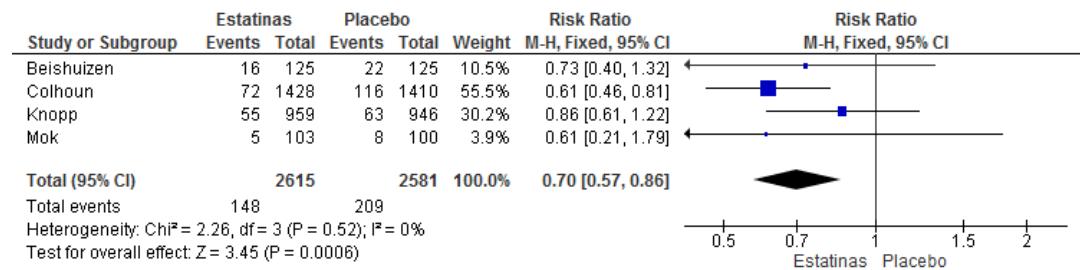
Algún evento CV (incluye mortalidad por todas las causas/cardiovascular)



Las estatinas de intensidad moderada reducen los ECVM y muerte (total y/o cardiovascular): RR 0,76 (IC95% 0,68 a 0,84). **Calidad de la evidencia alta**



Combinado de IAM y ACV



Las estatinas de intensidad moderada reducen los IAM y ACV comparado con el placebo: RR 0,70 (IC95% 0,57 a 0,86). **Calidad de evidencia alta.**

En personas con diabetes, la simvastatina 40 mg/día (moderada intensidad) en prevención primaria/secundaria reduce ECVM, independientemente de sus concentraciones iniciales de colesterol. El ECA MRC/BHF Heart Protection Study de 2003 del Reino Unido (entre 40 y 80 años) incluyó 5.963 personas adultas con diabetes conocida y 14.573 con enfermedad arterial oclusiva (pero sin diabetes), fueron asignados aleatoriamente para recibir simvastatina 40 mg/día o placebo, con período de tratamiento de 5 años [49]. Para la primera aparición de cualquier ECVM entre los participantes con diabetes, hubo una reducción del 22% (IC95% 13 a 30) en la tasa de eventos: 601 [20,2%] asignado a simvastatina versus 748 [25,1%] asignado a placebo, $p<0,0001$. También hubo reducciones del 33% (IC95% 17 a 46, $p=0,0003$) entre los 2.912 participantes con diabetes que no tenían ninguna enfermedad arterial oclusiva diagnosticada al ingreso, y del 27% (IC95% 13 a 40, $p=0,0007$) entre los 2.426 participantes con diabetes cuya concentración de colesterol LDL antes del tratamiento fue inferior a 116 mg/dl. **Calidad de evidencia alta.**

En personas con DM2 y un FRCV (con media de LDL igual o menor a 160 mg/dl) la atorvastatina 10 mg/día -intensidad moderada-, reduce el riesgo de ECVM comparado con el placebo. El ECA multicéntrico denominado CARDS publicado por Colhoun y col. de 2004 comparó atorvastatina 10 mg con placebo para la prevención primaria de ECVM en personas con DM2, $n= 2.838$ de 40 a 75 años, sin altas concentraciones de colesterol LDL, en 132 centros en el Reino Unido e Irlanda, asignados al azar a placebo ($n=1.410$) o atorvastatina 10 mg/día ($n=1.428$) [46]. Los participantes en el estudio no tenían antecedentes documentados de ECV, concentración LDL $\leq 4,14$ mmol/l (160,10 mg/dl), TG en ayunas $\leq 6,78$ mmol/l (262,20 mg/dl), y al menos uno de los siguientes: retinopatía, albuminuria, tabaquismo actual o HTA. El punto final primario fue el tiempo hasta la primera aparición de lo siguiente: eventos de enfermedad coronaria aguda, revascularización coronaria o ACV. La mediana de duración del seguimiento fue de 3,9 años (rango intercuartil: RIC 3,0 a 4,7). El estudio se detuvo tempranamente por eficacia. Tuvieron al menos un ECVM, 127 asignados a placebo (2,46 por 100 años/persona en riesgo) y 83 asignados a atorvastatina (1,54 por 100 años/persona en riesgo),



arrojando una reducción de la tasa del -37% (IC95% -52 a -17; p=0,001). Evaluados por separado, los eventos de enfermedad coronaria aguda se redujeron en un -36% (-55 a -9), las revascularizaciones coronarias en un -31% (-59 a 16) y la tasa de ACV en un -48% (-69 a -11). La atorvastatina redujo la tasa de mortalidad en un -27% (-48 a 1; p=0,059). **Calidad de evidencia alta.**

En personas con diabetes, las estatinas en prevención primaria/secundaria por cada 40 mg/dl reducen ECVM y mortalidad. Un MA del grupo Cholesterol Treatment Trialists (CTT) de datos individuales (14 ECA, n=90.056), evaluó el beneficio de las estatinas en personas con diabetes para resultados clínicos por reducción de un 1 mmol/l en el colesterol LDL [50]. Durante una media de 5 años, hubo 8.186 muertes y 14.348 ECVM. Hubo una reducción proporcional del 12% en la mortalidad por todas las causas por reducción de cada mmol/l en el colesterol LDL por cada 40 mg/dl: RR 0,88 (IC95% 0,84 a 0,91; p<0,0001). Esto reflejó una reducción del 19% en la mortalidad coronaria RR 0,81 (IC95% 0,76 a 0,85; p<0,0001). La mortalidad vascular no coronaria fue RR 0,93 (IC95% 0,83 a 1,03; p=0,2); y mortalidad no vascular fue RR 0,95 (IC95% 0,90 a 1,01; p=0,1). Hubo reducciones correspondientes en IAM o muerte coronaria RR 0,77 (IC95% 0,74 a 0,80; p<0,0001), en la necesidad de revascularización coronaria RR 0,76 (IC95% 0,73 a 0,80; p<0,0001), en ACV fatal o no fatal RR 0,83 (IC95% 0,78 a 0,88; p<0,0001) y, combinándolos, del 21% en cualquier evento vascular importante RR 0,79 (IC95% 0,77 a 0,81; p<0,0001). La reducción proporcional en los principales eventos vasculares difirió significativamente (p<0,0001) de acuerdo con la reducción absoluta en el colesterol LDL logrado. **Calidad de evidencia alta.**

En personas con diabetes, las estatinas reducen en prevención primaria/secundaria 42 ECVM (IC95% 30 a 55) por cada 1.000 tratados en 5 años. El MA CTT publicado en 2008 incluyó 18686 personas con diabetes (1.466 con DM1 y 17.220 con DM2) en el contexto de otros 71.370 sin diabetes correspondientes a 14 ECA, algunos en prevención secundaria [51]. Se obtuvieron estimaciones ponderadas de los efectos sobre los resultados clínicos por reducción de 1 mmol/l (aproximadamente 40 mg/dl) en el colesterol LDL. Durante un seguimiento medio de 4,3 años, hubo 3.247 ECVM en personas con diabetes.

En cuanto a las características basales, el 60% (42.647/71.370) de los participantes sin diabetes y el 37% (6.956/18.686) de quienes tenían diabetes, presentaban ECV establecida.

RESULTADOS

Hubo una reducción proporcional del 9% en la mortalidad por todas las causas por reducción de cada mmol/l (aproximadamente 40 mg/dl) en el colesterol LDL en los participantes con diabetes RR 0,91 (IC99% 0,82 a 1,01; p=0,02), que fue similar al 13% de reducción en aquellos sin diabetes RR 0,87 (IC99% 0,82 a 0,92; p<0,0001) [51]. **Calidad de evidencia baja por imprecisión y evidencia indirecta para prevención primaria.**



Este hallazgo reflejó una reducción en la **mortalidad vascular** RR 0,87 (IC99% 0,76 a 1,00; p=0,008) [51]. **Calidad de evidencia baja por imprecisión y evidencia indirecta para prevención primaria.**

No hubo diferencia para la **mortalidad no vascular** RR 0,97 (IC99% 0,82 a 1,16; p=0,7) en participantes con o sin diabetes [51]. **Calidad de evidencia baja por imprecisión y evidencia indirecta.**

Hubo una **reducción proporcional del 21% en los ECVM** por reducción de cada mmol/l (aproximadamente 40 mg/dl) en el colesterol LDL en personas con diabetes RR 0,79 (IC99% 0,72 a 0,86; p<0,0001), que fue similar al efecto observado en aquellos sin diabetes RR 0,79 (IC99% 0,76 a 0,82; p<0,0001). **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta para prevención primaria.**

En personas con diabetes hubo reducciones en:

- **IAM o muerte coronaria:** RR 0,78 IC99% 0,69 a 0,87; p<0,0001 comparado con personas sin diabetes. **Calidad de evidencia.**
- **Revascularización coronaria:** RR 0,75 IC99% 0,64 a 0,88; p<0,0001 comparado con personas sin diabetes. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta para prevención primaria.**
- **ACV:** RR 0,79 IC99% 0,67 a 0,93; p=0,0002 comparado con personas sin diabetes. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta para prevención primaria.**

Entre las personas con diabetes, los efectos proporcionales de la terapia con estatinas fueron similares independientemente de los antecedentes de enfermedad vascular y de otras características basales. Concluyen que la terapia con estatinas debería considerarse para todas las personas con diabetes que tienen un riesgo suficientemente alto de eventos vasculares.

PERSONAS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La ERC se refiere a los estadios con IFGe disminuido, esto es 59 ml/min/1,73m² o menores, es decir los estadios G3a a G5 y/o presencia de albuminuria igual o mayor de 30 mg/g. Esta población no suele estar comprendida en los calculadores (ej. 0,15% en la población del QRisk, como también poca discriminación en el Framingham) [52,53].

La morbilidad y mortalidad cardiovascular es alta ante ERC [54]. Cuando se ajusta a los FRCV tradicionales, la función renal alterada y las concentraciones elevadas de albúmina en la orina aumentan el riesgo de eventos CV [55]. Independientemente de la IFGe, el aumento de la excreción de albúmina también está asociado con el riesgo de mortalidad cardiovascular, ej. RR es 2,5 en proteinuria manifiesta [56].



La guía KDIGO 2013 [36] recomienda:

- En personas adultas de ≥ 50 años con ERC y IFGe $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (categorías IFG G1-G2) el tratamiento con una estatina;
- En personas adultas de ≥ 50 años con ERC y IFGe $< 60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ (G3a-G5) el tratamiento con una estatina o estatina/ezetimibe;
- En personas adultas de 18 a 49 años con ERC, pero no tratadas con diálisis crónica o trasplante de riñón, sugieren el tratamiento con estatinas con uno o más de los siguientes: ECV (IAM, ACV o revascularización coronaria), diabetes, riesgo $> 10\%$ de muerte coronaria o IAM no mortal a 10 años;
- En personas adultas con ERC dependiente de diálisis, sugieren que NO se inicien las estatinas o la combinación estatina/ezetimibe;
- En quienes ya reciben estatinas o combinación de estatina/ezetimibe en el momento del inicio de la diálisis, sugieren que estos agentes continúen.

La guía SIGN [21] recomienda ofrecer terapia con estatinas a las personas con ERC etapa 3 y superior, o con micro o macroalbúminuria, que no están en diálisis. La guía NICE [20] también evaluó los tratamientos con estatinas de moderada intensidad para prevención primaria en personas con ERC.

Las estatinas a intensidad moderada, en comparación con placebo, producen:

- Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC estadios G3a a G5, disminuyen la mortalidad por todas las causas. Mortalidad por todas las causas: RR 0,71 IC95% 0,57 a 0,89; 2 ECA; n=4.978; Seguimiento: de 1 a 2 años. **Calidad de evidencia moderada por inconsistencia.**
- Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC G3a G5, disminuyen los IAM. IAM no fatal: RR 0,66 IC95% 0,50 a 0,86; 3 ECA [57-59]; n=5.842. Seguimiento: de 1 a 2 años. **Calidad de evidencia alta.**
- Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC G3a a G5, muy probablemente disminuyan los ACV. ACV: RR 0,73 (IC95% 0,5 a 1,06); 3 ECA [57-59]; n=5.842. Seguimiento: de 1 a 2 años. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

Las estatinas de alta intensidad muy probablemente reduzcan el riesgo de ACV en personas con ERC comparado con moderada intensidad. También reducirían más los IAM, insuficiencia cardiaca (ICC) y mortalidad por todas las causas comparado con estatinas de moderada intensidad o placebo.

El MA de Yan y col. en 2015 evaluó la eficacia y seguridad de la terapia con estatinas de alta intensidad en ERC [60]. Incluyó 6 ECA 10.993 personas adultas con ERC, edad media de 66 años, 55% sexo masculino, media de LDL 121 mg/dl y media de filtrado glomerular de 52 ml/min/1,73m² (estadio G3a). 5.537 asignados al azar al brazo de estatinas de alta intensidad (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 20/40 mg) y 5.456 asignados al azar al brazo de control (estatinas moderadas -atorvastatina 10 mg; simvastatina 20/40 mg- o placebo). El tiempo medio de seguimiento varió de 1,9 a 5 años. Se midieron los siguientes puntos



finales primarios: mortalidad por todas las causas, ACV, IAM e ICC; y los siguientes secundarios: lípidos séricos, cambios en la función renal y EA.

En el grupo de terapia con estatinas de alta intensidad, se observó:

- Mortalidad por todas las causas: RR 0,85 (IC95% 0,67 a 1,09). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**
- ACV: RR 0,69 (IC95% 0,56 a 0,85). Calidad de evidencia moderada (riesgo de sesgo: la mayoría son estudios post hoc).
- IAM RR 0,69 (IC95% 0,40 a 1,18). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo e imprecisión.**
- Insuficiencia cardíaca: RR 0,73 (IC95% 0,48 a 1,13; 3 ECA, n=6.007). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

La estatina de alta intensidad también tuvo efectos en la **reducción del nivel de LDL** (en el ECA SPARCL, el tratamiento con atorvastatina 80 mg/día redujo el LDL de 134,4 mg/dl a 79,6 mg/dl, en comparación con grupo placebo de 134,3 a 121,9 mg/dl) [61], pero no hubo efectos claros en la protección renal. No se observaron diferencias significativas en los EA.

En adultos con ERC sin diálisis, las estatinas reducen ECV, IAM, mortalidad cardiovascular y muy probablemente ACV y mortalidad por todas las causas, en comparación con placebo. Una revisión Cochrane actualizada en 2015 incluyó 50 estudios (45.285 participantes); de estos 38 (37.274 participantes) fueron metaanalizados [62], para explorar los beneficios (mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas, los principales eventos cardiovasculares, IAM y ACV ; y enlentecer la progresión a ERC en etapa terminal) y los daños (disfunción muscular y hepática, abstinencia y cáncer) en adultos con ERC que no estaban en diálisis: 47 estudios (39.820 participantes) compararon estatinas con placebo o ningún tratamiento y 3 estudios (5.547 participantes) compararon dos regímenes de estatinas diferentes.

En comparación con el placebo, el tratamiento con estatinas produjo:

- **Mortalidad por todas las causas** (10 estudios, 28.276 participantes); RR 0,79 (IC95% 0,69 a 0,91). **Calidad de evidencia moderada por inconsistencia.**
- **Mortalidad cardiovascular** (7 estudios, 19.059 participantes); RR 0,77 (IC95% 0,69 a 0,87). **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta** (6 de 7 estudios eran población con ECV establecida).
- **ECV** (13 estudios, 36.033 participantes); RR 0,72 (IC95% 0,66 a 0,79). **Calidad de evidencia alta.**
- **IAM** (8 estudios, 9.018 participantes); RR 0,55 (IC95% 0,42 a 0,72), **calidad de evidencia alta.**
- **ACV** (5 estudios, 8.658 participantes); RR 0,62 (IC95% 0,35 a 1,12), **calidad de evidencia moderada por imprecisión.**



No se reportó un aumento en la CPK o casos de rabdomiólisis, ningún aumento en las transaminasas, no se registró aumento en la incidencia de cáncer, ni aumento significativo en los retiros debido a EA, aunque no todos los estudios informaron EA sistemáticamente.

PERSONAS EN DIÁLISIS

Las estatinas muy probablemente no presentan beneficio cardiovascular en personas en diálisis. Un MA CTT de 2016 exploró la efectividad de la terapia con estatinas para la prevención cardiovascular primaria en personas con ERC más avanzada, particularmente aquellas sometidas a diálisis [63]. Incluyeron datos individuales de 28 ECA (n=183.419), agrupando según categorías de IFGe al inicio del estudio. Los efectos del tratamiento se estimaron con RR por reducción de mmol/l en el colesterol LDL.

El tratamiento con estatinas por reducción de mmol/l en el colesterol LDL produjo:

- Primer ECVM: reducción en un 21%: RR 0,79 (IC95% 0,77 a 0,81; p<0,0001); calidad de evidencia alta.
- IAM o ACV no fatal por estadio G:

Para IFGe \geq 60 ml/min por 1,73m² (G1 y G2): RR 0,78 (IC99% 0,75 a 0,82).

Calidad de evidencia alta.

Para IFGe 45 a 59 ml/min por 1,73m² (G3a): RR 0,76 (IC99% 0,70 a 0,81).

Calidad de evidencia alta.

Para IFGe 30 a 44 ml/min por 1,73m² (G3b): RR 0,85 (IC99% 0,75 a 0,96).

Calidad de evidencia alta.

Para IFGe <30 ml/min por 1,73m² no en diálisis (G4-G5): RR 0,85 (IC99% 0,71 a 1,02). **Calidad de evidencia alta.**

Para personas en diálisis: RR 0,94 (IC99% 0,79 a 1,11). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

Se observaron tendencias análogas por función renal basal para eventos coronarios mayores (p=0,01 para tendencia) y mortalidad vascular (p=0,03 para tendencia), pero no hubo una tendencia significativa para revascularización coronaria (p=0,90).

En personas en hemodiálisis, el inicio del tratamiento con rosuvastatina reduce LDL, pero no los ECVM ni la mortalidad. El ECA AURORA del año 2010, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, n= 2.776, de 50 a 80 años, sometidos a hemodiálisis (media de 3,5 años en tratamiento por las siguientes causas: nefroesclerosis, glomerulonefritis o vasculitis, Diabetes, tubulopatías, hereditaria), asignó al azar a recibir rosuvastatina 10 mg/día o placebo [64].

El punto final primario combinado fue la muerte por causas cardiovasculares, IAM no fatal o ACV no fatal. Los puntos finales secundarios incluyeron la muerte por todas las causas y eventos cardíacos y vasculares individuales.



Como características basales, presentaban edad media de 64 años, alrededor del 25% tenía diagnóstico previo de diabetes, 40% de ECV establecida, y 15% enfermedad vascular periférica.

Durante una mediana de seguimiento de 3,8 años, 396 en el grupo de rosuvastatina y 408 en el grupo de placebo alcanzaron el punto final primario muerte por causas cardiovasculares, IAM no fatal o ACV no fatal (9,2 y 9,5 eventos por 100 personas/año, respectivamente); con HR 0,96 (IC95% 0,84 a 1,11; p=0,59). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

La rosuvastatina tampoco tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad por todas las causas (eventos de 13,5 vs. 14,0 por 100 personas/año) con HR 0,96 (IC95% 0,86 a 1,07; p=0,51). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

Después de 3 meses, la reducción media en los niveles de LDL fue del 43% en personas que recibieron rosuvastatina, desde un nivel basal medio de 100 mg/dl (2.6 mmol/L). **Calidad de evidencia alta.**

En personas con diabetes que reciben hemodiálisis, la atorvastatina muy probablemente no reduzca la muerte cardiovascular ni los ECV. Otro ECA previo del año 2005, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, incluyó 1.255 sujetos con DM2 que recibían hemodiálisis de mantenimiento y que fueron asignados aleatoriamente para recibir atorvastatina 20 mg/día o placebo [65]. Como características basales, presentaban edad media de 65 años, diagnóstico de diabetes con media de 18 años, media hemoglobina glicosilada de 10,9%, antigüedad en hemodiálisis media de 8 meses, y 30% tenía antecedente de ECV previa.

El punto final primario fue un compuesto de mortalidad cardiovascular, IAM no fatal y ACV. Los puntos finales secundarios incluyeron la muerte por todas las causas y todos los eventos cardíacos y cerebrovasculares combinados.

Después de 4 semanas de tratamiento, el nivel medio de LDL se redujo en un 42% entre quienes recibieron atorvastatina, y un 1,3%, entre quienes recibieron placebo. **Calidad de evidencia alta.**

Durante un período de seguimiento medio de 4 años, 469 (37%) alcanzaron el punto final primario combinado (mortalidad cardiovascular, IAM no fatal y ACV), de los cuales 226 fueron asignados a atorvastatina y 243 a placebo RR 0,92 (IC95% 0,77 a 1,10; p=0,37). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

La atorvastatina redujo la tasa de todos los eventos cardíacos combinados RR 0,82 (IC95% 0,68 a 0,99; p=0,03). **Calidad de evidencia moderada por población indirecta** (30% con ECV previa).



No redujo los eventos cerebrovasculares combinados RR 1,12 (IC95% 0,81 a 1,55; p=0,49) ni la mortalidad por todas las causas: RR 0,93 (IC95% 0,79 a 1,08; p=0,33).

Calidad de evidencia baja por imprecisión y población indirecta.

PERSONAS DE 70 O MÁS AÑOS

Para iniciar el tratamiento con estatinas, ningún ECA ha reclutado específicamente a personas mayores de 65 años.

RS-MA

En personas mayores de 70 años con alto RCVG sin ECV establecida, las estatinas reducen significativamente la incidencia de IAM y ACV. Un MA de Savarese y col. de 2013 evaluó si las estatinas reducen la mortalidad por todas las causas y ECVM en personas de edad avanzada (definidas como ≥ 65 años) sin ECV establecida [66]. Se incluyeron 8 ECA con 24.674 sujetos (42,7% sexo femenino; edad media $73,0 \pm 2,9$ años; seguimiento medio $3,5 \pm 1,5$ años).

Las estatinas, en comparación con el placebo en personas mayores de 70 años:

- Reducen los IAM. en un 39,4%: RR 0,61 (IC95% 0,43 a 0,85; p=0,003). **Calidad de evidencia alta.**
- Reducen los ACV. en un 23,8%: RR 0,76 (IC95% 0,63 a 0,93; p=0,006). **Calidad de evidencia alta.**
- Muy probablemente reducen ligeramente la mortalidad global. RR 0,94 (IC95% 0,86 a 1,04; p=0,210). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**
- Muy probablemente reducen ligeramente la mortalidad cardiovascular. RR 0,91 (IC95% 0,69 a 1,20; p=0,493). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

En personas mayores de 65 años, las estatinas reducen los ECVM y podría reducir la mortalidad vascular. Un MA de CTT de 2019 exploró el tratamiento con estatinas en diferentes edades [67]. Los ECA elegibles tenían que reclutar al menos 1.000 participantes con una duración de tratamiento de al menos 2 años. Se analizaron los datos de los participantes individuales de 22 ECA (n=134.537) y los datos resumidos detallados de 1 ECA (n=12.705) de la terapia con estatinas versus el control, más los datos de los participantes individuales de cinco ensayos de terapia con estatinas más intensiva versus menos intensiva (n=39.612).

Subdividieron a los participantes en seis grupos de edad (55 años o menos, 56-60 años, 61-65 años, 66-70 años, 71-75 años y mayores de 75 años). Se estimaron los principales eventos vasculares (es decir, los principales eventos coronarios, ACV y revascularizaciones coronarias), la mortalidad por causas específicas y la incidencia de cáncer como el RR por reducción de 1 mmol/l en el colesterol LDL.



En cuanto a la población, 14.483 (8%) de 186.854 participantes en los 28 ECA tenían más de 75 años de asignación al azar, y la mediana de la duración del seguimiento fue de 4,9 años. De este subgrupo, las características basales fueron: 59% sexo masculino, 55% con ECV establecida, 3% en diálisis, 12% diabetes, 10% tabaquismo activo, 60% HTA tratado, PAS 143 mmHg, PAD 79 mmHg.

En la exploración de los efectos sobre los principales eventos vasculares por cada 1 mmol/l de reducción en el colesterol LDL, se obtuvo:

ECVM según estratificación de edad:

- En personas <55 años, reducción del 15%: RR 0,75 (IC95% 0,70 a 0,81); **calidad de evidencia alta**
- En personas entre 55 y 60 años, reducción del 20%: RR 0,80 (IC95% 0,74 a 0,87); **calidad de evidencia alta**
- En personas entre 61 y 65 años, reducción del 20%: RR 0,80 (IC95% 0,74 a 0,86); **calidad de evidencia alta**
- En personas entre 66 y 75 años, reducción del 24%: RR 0,76 (IC95% 0,71 a 0,82); **calidad de evidencia alta**
- En personas >75 años, reducción del 13%: RR 0,87 (IC95% 0,77 a 0,99); **calidad de evidencia alta.**

Mortalidad cardiovascular según estratificación de edad:

- En personas <55 años, reducción del 26%: RR 0,74 (IC95% 0,63 a 0,87); **calidad de evidencia alta**
- En personas entre 55 y 60 años, reducción del 6%: RR 0,94 (IC95% 0,79 a 1,10); **calidad de evidencia moderada por imprecisión**
- En personas entre 61 y 65 años, reducción del 17%: RR 0,83 (IC95% 0,74 a 0,94); **calidad de evidencia alta**
- En personas entre 66 y 75 años, reducción del 6%: RR 0,94 (IC95% 0,85 a 1,04); **calidad de evidencia moderada por imprecisión**
- En personas >75 años, reducción del 13%: RR 0,95 (IC95% 0,83 a 1,07); **calidad de evidencia moderada por imprecisión**

Encontraron una reducción proporcional global del 12% RR 0,88 (IC95% 0,85 a 0,91) en la mortalidad vascular por reducción de 1 mmol/l en el colesterol LDL, con una tendencia hacia reducciones proporcionales más pequeñas con la edad avanzada ($p=0,004$).

En subgrupo de personas sin antecedentes de ECV establecida (prevención primaria), encontraron una reducción proporcional del 15% en ECVM RR 0,75 (IC95% 0,71 a 0,80) por reducción de 1 mmol/l en el colesterol LDL, con una tendencia hacia reducciones proporcionales más pequeñas con la edad avanzada ($p=0,005$).



La terapia con estatinas no tuvo efecto a ninguna edad sobre la mortalidad no vascular, muerte por cáncer o incidencia de cáncer.

Es muy probable que las estatinas en personas de 65 años o más, reduzcan ECVM compuestos e IAM totales, y muy probablemente reduzcan los ACV totales y la mortalidad por todas las causas en prevención primaria comparado con el placebo.

Una RS-MA de Teng y col. de 2015 (8 ECA; n=25.952) tuvo como objetivo evaluar críticamente la eficacia y seguridad de las estatinas para la prevención primaria de la ECV en personas adultas ≥ 65 años [68]. Las estatinas redujeron significativamente los riesgos de ECVM RR 0,82 (IC95% 0,74 a 0,92), IAM no fatal RR 0,75 (IC95% 0,59 a 0,94) e IAM total RR 0,74 (IC95% 0,61 a 0,90). Los efectos del tratamiento de las estatinas para los demás resultados fueron: IAM fatal RR 0,43 (IC95% 0,09 a 2,01), ACV fatal: RR 0,76 (IC95% 0,24 a 2,45); ACV no fatal: RR 0,76 (IC95% 0,53 a 1,11); ACV total: RR 0,85 (IC95% 0,68 a 1,06) y mortalidad por todas las causas RR 0,96 (IC95% 0,88 a 1,04). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**

Las estatinas en mayores de 70 años reducen el riesgo combinado de IAM no fatal, ACV no fatal o muerte cardiovascular. Un MA de Ridker y col en 2017 exploró la prevención primaria con terapia con estatinas en personas mayores en base a los ECA JÚPITER y HOPE-3 [69]. Se combinaron los datos individuales utilizando un MA de efectos fijos mediante la ponderación de la varianza inversa de las razones de riesgo logarítmico por grupo de edad: <65 años, entre 65 y 70 y >70 años.

En el ECA JÚPITER, para los 5.695 participantes de 70 años o más, se encontró una reducción comparable del 39% en el riesgo para este criterio de valoración cardiovascular combinado (HR 0,61 IC95% 0,43 a 0,86; p=0,004). En JÚPITER, los efectos fueron consistentes en todos los grupos de edad y una prueba formal de heterogeneidad no significativa.

En el ECA HOPE-3, para los 3.086 participantes de 70 años o más, se encontró una reducción comparable del 17% en el riesgo para el criterio de valoración cardiovascular combinado (HR 0,83 IC95% 0,64 a 1,07; p=0,16), así como una reducción no significativa comparable del 9% en la mortalidad por todas las causas (HR 0,91 IC95% 0,73 a 1,13; p=0,38).

En el MA formal, se observó una reducción del RR del 26% para aquellos >70 años para el punto final combinado de IAM no fatal, ACV no fatal o muerte cardiovascular HR 0,74 (IC95% 0,61 a 0,91; p=0,0048).

Sin embargo, sigue habiendo incertidumbre con respecto al ACV hemorrágico, la función cognitiva, las interacciones farmacológicas, la adherencia, la calidad de vida y la rentabilidad. Además, a pesar de los grandes tamaños de muestra de JÚPITER y HOPE-3, el número de individuos de edad >80 años es modesto.



SUSPENSIÓN DE TERAPIA CON ESTATINAS

Existe poca evidencia con respecto a los efectos clínicos del cese de la terapia con estatinas en los ancianos.

En el contexto de una enfermedad avanzada con expectativa de vida no mayor a un año, suspender las estatinas podría mejorar la calidad de vida con simplificación del esquema de medicación y reducción en los costos. Un ECA de 2015 se realizó para evaluar la seguridad y el beneficio de suspender estatinas en el contexto de una enfermedad avanzada que limita la vida [70]. Fue un estudio pragmático, multicéntrico, de grupo paralelo, sin ciego. La elegibilidad incluyó adultos con una esperanza de vida estimada de entre 1 mes y 1 año, terapia con estatinas durante 3 meses o más para la prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular, deterioro reciente en el estado funcional y ninguna ECV activa reciente. Los participantes fueron asignados al azar para interrumpir o continuar la terapia con estatinas y se monitorearon mensualmente hasta por 1 año. Los resultados incluyeron muerte dentro de los 60 días (resultado primario), supervivencia, eventos CV, estado funcional, calidad de vida (QOL), síntomas, cantidad de medicamentos no estatinas y ahorro de costos.

Se inscribieron un total de 381 participantes; 189 de estos fueron asignados al azar para suspender las estatinas, y 192 fueron asignados al azar para continuar la terapia. La edad media fue de 74,1 años (DE 11,6), el 22,0% de los participantes tenían problemas cognitivos y el 48,8% tenía cáncer.

La proporción de participantes en los grupos de interrupción versus continuación que murieron dentro de los 60 días no fue significativamente diferente (23,8% vs 20,3%; IC90% -3,5% a 10,5%; p=0,36) y no alcanzaron el punto final de no inferioridad. **Calidad de evidencia moderada** (imprecisión por TOI).

Pocos participantes experimentaron ECV (13 en el grupo de interrupción versus 11 en el grupo de continuación). **Calidad de evidencia moderada** (imprecisión por TOI).

La calidad de vida total fue mejor para el grupo que suspendió la terapia con estatinas (puntuación media de McGill QoL, 7,11 frente a 6,85; p=0,04). **Calidad de evidencia moderada** (imprecisión por TOI).

Una RS de 2018 de Ofori-Asenso y col exploró los factores asociados a la falta de adherencia de estatinas en personas \geq 65 años [71]. Se incluyeron 45 artículos que informaban datos de más de 1.8 millones de usuarios mayores de estatinas de 13 países.

Los factores asociados con peor adherencia a las estatinas fueron raza negra/no blanca (OR 1,66 IC95% 1,39 a 1,98), género femenino (OR 1,08 IC95% 1,03 a



1,13), fumador actual (OR 1,12 IC95% 1,03 a 1,21), copagos más altos (OR 1,38 IC95% 1,25 a 1,52), nuevo usuario (OR 1,58 IC95% 1,21 a 2,07), menor número de medicamentos cardiovasculares concurrentes (OR 1,08 IC95% 1,06 a 1,09), prevención primaria (OR 1,49 IC95% 1,40 a 1,59), trastornos respiratorios (OR 1,17 IC95% 1,12 a 1,23) o depresión (OR 1,11 IC95% 1,06 a 1,16), y no tener ERC (OR 1,09 IC95% 1,04 a 1,14).

Los factores asociados con el aumento de la interrupción de la estatina fueron un estado de ingresos más bajo (OR 1,20, IC95% 1,06-1,36), fumador actual (OR 1,14 IC95% 1,06-1,23), copago más alto (OR 1,61 IC95% 1,53-1,70), mayor número de medicamentos (OR 1,04 IC95% 1,01-1,06), presencia de demencia (OR 1,18, IC95% 1,02-1,36), cáncer (OR 1,22, IC95% 1,11-1,33) o trastornos respiratorios (OR 1,19 IC95% 1,05-1,34), prevención primaria (OR 1,66, IC95% 1,24-2,22) y no tener HTA (OR 1,13, IC95% 1,07-1,20) o diabetes (OR 1,09, IC95% 1,04-1,15).

ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Población general adulta CON ECV establecida (incluye a todas las subpoblaciones).

El efecto de las estatinas en personas con ECV establecida de origen aterosclerótico, es consistente e independiente de otras enfermedades como la diabetes y la ERC.

Definición de ECV establecida, a la que se refieren las recomendaciones de la presente GPC, son aquellas de causa aterosclerótica: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica sintomática.

RS-MA

En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas, en esquemas de moderada y alta intensidad, reducen ECVM comparado con el placebo. Un MA de datos individuales del grupo Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration de 2010, incluyeron ECA con al menos 1.000 participantes y 2 años de duración con estatinas de intensidad alta vs moderada en población con enfermedad coronaria (5 ECA; n=39.612 y mediana de seguimiento de 5 años) y de estatinas versus placebo (21 ECA; n=129.526 y mediana de seguimiento 4,8 años) [72]. Definieron: ECVM a muerte coronaria, IAM no mortal, revascularización coronaria o ACV. En los 5 ECA de prevención secundaria los regímenes fueron de moderada intensidad (1 pravastatina 40 mg, 3 simvastatina 20–40 mg/día, 1 atorvastatina 10mg) y tratamientos de alta intensidad (2 atorvastatina 80 mg, 2 simvastatina 80 mg, 1 atorvastatina 40–80 mg).

En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas, en esquemas de moderada y alta intensidad, reducen ECVM comparado con el placebo. En los 21 ECA de estatinas versus placebo (n=129.526, sólo 37% (48.291) tenían antecedente



de enfermedad coronaria) los tratamientos con estatinas redujeron ECVM RR 0,78 (IC95% 0,76 a 0,81), IAM no fatal RR 0,71 (IC95% 0,66 a 0,76), mortalidad cardiovascular RR 0,78 (IC95% 0,71 a 0,86), revascularización coronaria RR 0,75 (IC95% 0,72 a 0,79) y ACV RR 0,85 (IC95% 0,80 a 0,91) [72]. **Calidad de evidencia alta** (si bien hay evidencia indirecta porque no toda la población presentaba ECV establecida va más a favor de la intervención).

En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas de alta intensidad reducen un 15% más los ECVM, en comparación con tratamientos con estatinas de moderada intensidad. En los 5 ECA para intensidad de tratamiento (droga cabeza a cabeza: alta intensidad: 2 ECA atorvastatina 80 mg, 2 ECA simvastatina 80 mg, 1 ECA atorvastatina 40–80 mg vs moderada intensidad: 1 ECA pravastatina 40 mg, 3 ECA simvastatina 20–40 mg/día, 1 ECA atorvastatina 10 mg Población: 100% con antecedente de síndrome coronario agudo (SCA) o enfermedad coronaria estable; de sexo femenino entre 17 y 24%; diabetes entre 11 y 24%; LDL basal entre 79 y 190 mg/dl (2,09 a 4,96 mmol/l) y una diferencia de LDL al año entre -12 y -50 mg/dl (-0,30 a -1,29 mmol/L) [72]. En comparación con los regímenes de moderada intensidad, los regímenes de alta intensidad produjeron una reducción significativa del 15% (IC95% 11 a 18; p<0,001) en ECVM, reducciones significativas en mortalidad cardiovascular o IAM no fatal del 13% (IC95% 7 a 19; p<0,001), en revascularización coronaria del 19% (IC95% 15 a 24; p<0,01) y en ACV isquémico del 16% (IC95% 5 a 26; p=0,005). No hubo diferencias en cuanto a los EA para cáncer RR 1,02 (IC95% 0,89 a 1,18). **Calidad de evidencia alta.**

La estimación de correlación de reducción de mortalidad con reducción de LDL muy probablemente sea del 10% cada 1 mmol/L. Tras el análisis global con los 26 ECA, para la mortalidad por todas las causas hubo una correlación en reducción de un 10% por cada 1 mmol/L de reducción de LDL RR 0,90 (IC95% 0,87 a 0,93; p<0,001) [72]. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta.**

Resultados similares para ECVM se obtuvieron en la versión previa del grupo CTT Collaboration (2005) con una proporción algo mayor de población con ECV establecida, pero evaluando tratamientos con estatina de moderada y baja intensidad [50]. El MA del CTT de 2005, incluyó datos individuales de 14 ECA con estatinas (2 simvastatina, 6 pravastatina, 2 lovastatina, 2 atorvastatina, 2 fluvastatina) de los cuales 13 fueron versus placebo y 1 cabeza-cabeza. Se obtuvieron datos individuales de 90056 participantes, de los cuales 42.131 (47%) tenían enfermedad coronaria preexistente, 21.575 (24%) de sexo femenino, 18.686 (21%) tenían antecedentes de diabetes y 49.689 (55%) tenían antecedentes de HTA.

Durante una media de seguimiento de 5 años, hubo 8.186 muertes, 14.348 individuos tuvieron ECVM y 5.103 desarrollaron cáncer. Las diferencias de medias de LDL a 1 año variaron de 13,53 mg/dl a 68,44 mg/dl (media 42,15 mg/dl) en estos ECA. Hubo una reducción proporcional del 12% en la mortalidad por todas las causas por reducción de 1 mmol/L en el colesterol LDL RR 0,88 (IC95% 0,84 a



0,91; $p=0,001$). Esto reflejó una reducción del 19% en la mortalidad coronaria RR 0,81 (IC95% 0,76 a 0,85; $p=0,001$), y reducciones no significativas en la mortalidad cardiovascular no coronaria RR 0,93 (IC95% 0,83 a 1,03; $p=0,2$) y mortalidad no vascular RR 0,95 (IC95% 0,90 a 1,01; $p=0,1$). Hubo reducciones en IAM o muerte coronaria RR 0,77 (IC95% 0,74 a 0,80; $p=0,001$), en la necesidad de revascularización coronaria RR 0,76 (IC95% 0,73 a 0,80; $p=0,001$), en ACV mortal o no mortal RR 0,83 (IC95% 0,78 a 0,88; $p=0,001$), y, combinándolos, del 21% para ECVM RR 0,79 (IC95% 0,77 a 0,81; $p=0,0001$). La reducción proporcional en los principales eventos CV se correlacionó con la reducción absoluta en el LDL ($p=0,001$).

Las estatinas en prevención secundaria reducen los ECVM y la mortalidad por todas las causas, en comparación con el placebo. El MA en red publicado por Zhong y col. en 2017 (42 ECA; $n=82.601$) en quienes ya habían presentado revascularización o enfermedad coronaria evaluó la eficacia de siete estatinas (lovastatina en 3 ECA, atorvastatina en 7 ECA, fluvastatina en 3 ECA, simvastatina en 3 ECA, pitavastatina en 1 ECA, pravastatina en 13 ECA o rosuvastatina en 2 ECA) en prevención secundaria [73]. El seguimiento varió entre 143 y 317 semanas (entre 2 y 6 años). Las estatinas comparadas con placebo redujeron significativamente los ECVM: pravastatina RR 0,87 (IC95% 0,76 a 0,99) y atorvastatina RR 0,59 (IC95% 0,49 a 0,72); y redujeron la muerte por todas las causas en un 12% RR 0,88 (IC95% de 0,81 a 0,96). **Calidad de evidencia alta para ECVM y mortalidad por todas las causas.**

Es muy probable que la intensidad del tratamiento con estatinas y la magnitud de la disminución de LDL sean proporcionales para reducir mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y ECVM en población con ECV establecida.

Un MA de Koskinas y col. de 2018, incluyó 19 ECA multicéntricos (15 de estatinas, 3 de inhibidores de PCSK9 y 1 de ezetimibe) con 152.507 participantes aleatorizados a un tratamiento más intensivo ($n=76.678$) o menos intensivo ($n=75.829$) [74]. Alrededor de un 20% de los incluidos tenían IAM como antecedente. La definición de más intensivo versus menos intensivo incluyó las siguientes tres comparaciones: (i) estatinas versus no estatinas (placebo, ningún tratamiento o atención habitual, 9 ECA); (ii) más dosis de estatina versus menos dosis de estatina (6 ECA); y (iii) droga no estatina (sobre estatina basal) versus placebo (sobre estatina basal) (4 ECA). Tiempo de seguimiento ≥ 1 año. Respecto a la comparación (ii): el tratamiento más intensivo se asoció con una reducción de riesgo relativo (RRR) del 19% para el resultado primario definido como ECVM RR 0,81 (IC95% 0,77 a 0,86). La reducción del riesgo fue mayor en los niveles iniciales más altos y en las mayores reducciones logradas de LDL. El beneficio fue significativo entre los diferentes tipos de tratamiento más intensivos, y fue consistente para las estatinas RR 0,81 (IC95% 0,76 a 0,86) y los agentes no estatinas RR 0,85 (IC95% 0,77 a 0,94) como intervención activa (más intensiva), con $p=0,38$. Cada reducción de 1 mmol/L en LDL se asoció con una disminución relativa de 19% en ECVM. Los eventos: muerte por cualquier causa RR 0,95 (IC95% 0,87 a 1,03), muerte cardiovascular, IAM, ACV y revascularización coronaria también favorecieron al tratamiento más intensivo. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**



La alta adherencia a las estatinas ($\geq 80\%$ de los días) podría relacionarse con menor tasa de ECVM ante enfermedad coronaria, en comparación con baja adherencia. Un MA de Li y col. publicado en 2016 exploró diferentes grados de adherencia a las estatinas para ECVM (mortalidad por todas las causas, IAM no fatal, hospitalización debido a angina de pecho inestable, internaciones por ICC) en personas con enfermedad coronaria [75]. La alta adherencia a las estatinas se definió por el uso del tiempo de cobertura de estatinas sobre el tiempo total (proporción de días cubiertos $\geq 80\%$). Se incluyeron ocho estudios retrospectivos y observacionales relevantes, (4 estudios $<80\%$, 2 estudios $<40\%$ y 2 estudios $<20\%$) conformando un grupo de alta adherencia ($n=189.556$) y un grupo de baja adherencia ($n=11.384$). La tasa de eventos cardiovasculares se redujo en un 32% en el grupo de alta adherencia OR 0,68 (IC95% 0,58 a 0,80; $p<0,001$), y la tasa de mortalidad por todas las causas en un 33% OR 0,67 (IC95% 0,44 a 1,02; $p=0,06$), y los eventos cardiovasculares no fatales se redujeron en un 18% OR 0,82 (IC95% 0,77 a 0,87; $p<0,001$). **Calidad de evidencia baja** (estudios observacionales).

Es muy probable que el inicio temprano de estatinas ante SCA reduzca la angina inestable a corto plazo en comparación con controles. Una RS-MA Cochrane publicada por Vale y col. en 2014 (18 ECA; $n=14.303$ con SCA) evaluó beneficios y daños de las estatinas administradas dentro de los primeros 14 días de un SCA, versus control (placebo o la atención habitual) [76].

El SCA se definió como un amplio espectro de manifestaciones: IAM con elevación del segmento ST, angina inestable y/o IAM sin elevación del segmento ST; y IAM con depresión del segmento ST (sin onda Q). La media de edad osciló entre 53 y 69 años, siendo principalmente de sexo masculino (rango entre 59% a 88%), y una variación considerable en la proporción de FRCV (rango entre 0% a 85%), la proporción de participantes con cointervenciones (como la terapia fibrinolítica o las intervenciones coronarias percutáneas) también tuvo una variación considerable (0% a 100%).

El tratamiento temprano con estatinas, en comparación con grupo control para el resultado primario combinado (muerte, IAM no fatal y ACV) fue al mes RR 0,93 (IC95 0,80 a 1,08) y a los 4 meses RR 0,93 (IC95% 0,81 a 1,06). **Calidad de evidencia moderada** (por imprecisión) **para desenlace primario combinado** (muerte, IAM no fatal y ACV).

La incidencia de episodios de angina inestable se redujo a los cuatro meses RR 0,76 (IC95% 0,59 a 0,96). **Calidad de evidencia alta para reducción de angina de pecho.**

La GPC NICE sobre prevención CV 2014 hace su propio MA, incluyendo 34 ECA que contienen estatinas autorizadas en el Reino Unido (simvastatina, atorvastatina, pravastatina y fluvastatina) versus placebo, estratificando los resultados según población específica: 18 ECA para prevención secundaria de los cuales 15 son con dosis moderada y alta intensidad [48,59,77–90], 11 ECA para prevención primaria, 3 ECA para DM2, 2 ECA para ERC, sin identificar estudios en personas con DM1 [20].



ESTATINAS VERSUS PLACEBO

En este MA de NICE en prevención secundaria, es decir, en personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas reducen la mortalidad por todas las causas con RR 0,87 (IC95% 0,83 a 0,91; 15 ECA; n=60.166), comparado con el placebo [20]. **Calidad de evidencia alta.**

Estatinas alta intensidad dosis versus moderada

En personas con ECV establecida, los tratamientos con estatinas a altas dosis (atorvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg), versus moderada intensidad (atorvastatina 10 mg o simvastatina 20 mg), para mortalidad por todas las causas (4 ECA) fue RR 0,98 (IC95% 0,92 a 1,04) [57,91–93]. **Calidad de evidencia alta.**

EFFECTOS ADVERSOS Y SEGURIDAD DE ESTATINAS

Los principales EA vinculados al uso de estatinas son el aumento del riesgo de las alteraciones musculares como las mialgias o, muy raramente, la rabdomiólisis, el aumento del riesgo de alteración de las transaminasas hepáticas y el aumento del riesgo de incidencia de diabetes. En general los EA mantienen una relación con la intensidad de dosis o potencia de la estatina. Aunque la certeza de EA es alta, sus frecuencias son bajas o con diferencias de riesgo pequeñas respecto al placebo.

Efectos Adversos	Estatinas	Placebo o control	Diferencia de riesgo
Alteración de las transaminasas	0,35%	0,17%	0,18%
Incidencia de diabetes	4,2%	3,7%	0,5%
Mialgias	2,7%	1,5%	1,2%
Rabdomiolisis	0,02%	0,02%	-

Los datos de EA se recabaron de las RS-MA ya analizadas tanto para prevención primaria como secundaria y para algunas poblaciones con patologías específicas: RS-MA Cochrane de Vale y col. 2014 en prevención secundaria [76] y de Taylor y col 2013 en prevención primaria [37], RS-MA de Mills y col. en 2011 [94] y los MA propios de la GPC NICE [20] y el CTT [72] son las principales fuentes. Otras RS-MA o MA que evaluaron específicamente EA son RS-MA de Kashani y col. y el MA en RED de Alberton y col.

EA de las estatinas en general

El uso de estatinas no aumenta la tasa global de EA. En el ECA JÚPITER en prevención primaria con estatinas de alta intensidad (rosuvastatina 20 mg/día) el



número total de EA graves informados fue similar en los grupos de rosuvastatina y placebo (1.352 y 1.377, respectivamente; $p=0,60$) [58].

La RS-MA Cochrane de Taylor y col. [37] (12 ECA), un total de 10.838/56.934, con 19% de los participantes que experimentaron un EA. La combinación de las tasas de eventos no indicó diferencias entre los grupos de intervención y control utilizando un modelo de efectos fijos: RR 1,00 (IC95% 0,97 a 1,03).

Del mismo modo más recientemente, en la RS-MA de Chou y col. de 2016 (de la Preventive Service Task Force de EE.UU.), las estatinas no se asociaron con un mayor riesgo de EA graves RR 0,99 (IC95% 0,94 a 1,04). **Calidad global de evidencia para tasa global efectos adversos: alta.**

Alteración de las transaminasas

Aunque la certeza del EA es alta y suele duplicar o triplicar al placebo, la frecuencia de ocurrencia es baja, con una diferencia de riesgo en el orden del 0,18% en prevención primaria y 0,4% para prevención secundaria aproximadamente.

Las estatinas pueden aumentar el riesgo de alteración hepática. Dos RS-MA (Taylor y col. [37] y NICE [20]) para elevaciones de las enzimas hepáticas concluyen en el mismo sentido: Taylor (10 ECA) RR 1,16 (IC95% 0,87 a 1,54) y NICE 0,35% con estatinas vs 0,17% en el grupo placebo: RR 2,03 (IC95% 1,32 a 3,12); 5 ECA; n=35.960. **Calidad de evidencia alta.**

Las estatinas en prevención primaria muy probablemente aumenten el riesgo de elevación de las transaminasas acorde a la intensidad de dosis. Un MA en red de Alberton y col. de 2012 (72 ECA, n=159.458) realizó comparaciones indirectas para identificar diferentes efectos de riesgo entre las estatinas [95]. Se incluyeron ECA para las estatinas: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina, utilizadas para la prevención de eventos CV. El resultado principal fueron los EA. Respecto a las transaminasas, las estatinas aumentan la GOT OR 1,31 (IC95% 1,04 a 1,66) y la GPT OR 1,28 (IC95% 1,11 a 1,48) en comparación con los controles. Usando comparaciones indirectas, también encontraron que la atorvastatina aumentó significativamente los niveles de GOT en comparación con la pravastatina OR 2,21 (IC95% 1,13 a 4,29). Los estudios de dosis más altas aumentaron el riesgo de elevaciones de GOT. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo por comparaciones indirectas.**

En el ECA Júpiter en prevención primaria con estatinas de alta intensidad (rosuvastatina 20 mg/día vs. placebo) las tasas de elevación del nivel de GPT a más de tres veces el límite superior del rango normal, fueron similares en los dos grupos [58].



Las estatinas a alta intensidad en prevención secundaria aumentan el riesgo de alteración hepática comparado con el placebo. Dos RS-MA, tanto la Cochrane de Vale y col. en la cual la alteración hepática fue definida como GOT/GPT y >3 veces el límite superior de lo normal [76], como en NICE [20] presentan hallazgos similares. En la primera (5 ECA, n=11.914), con fluvastatina 80, simvastatina 80, atorvastatina 80, pravastatina 40/20, fueron mayores las proporciones de personas con alteración hepática: 76 vs 24 en el control (placebo o la atención habitual), con RR 2,49 (IC95% 1,16 a 5,32). En el MA de NICE, con estatinas a alta intensidad y algunos ECA con moderada intensidad (7 ECA; n=43.063) la alteración hepática presentó RR 2,10 (IC95% 1,62 a 2,72) [48,78,79,82,85,96]. **Calidad de evidencia alta.**

En personas con ECV establecida, los tratamientos de alta intensidad con estatinas aumentan el riesgo de alteración hepática, comparado con estatinas de moderada intensidad. En el MA de NICE [20] para alteración hepática comparando altas dosis (atorvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg) vs dosis moderadas (atorvastatina 10 mg o simvastatina 20 mg) (4 ECA; n=23.211) el RR fue de 5,15 (IC95% 3,32 a 7,96) [57,91,92,93,97]. **Calidad de evidencia alta.**

Calidad global de la evidencia para riesgo de elevación de transaminasas: alta.

INCIDENCIA DE DIABETES

El tratamiento con estatinas aumenta el riesgo de incidencia de diabetes tanto en prevención primaria como secundaria, respecto al placebo. La RS-MA de Mills y col. en 2011 (76 ECA, n=170.255) comparó una estatina contra placebo o atención habitual, incluyendo personas con y sin enfermedad coronaria previa para ECVM y mortalidad [94]. Para riesgo de desarrollar diabetes incidente (17 ECA) con OR 1,09 (IC95% 1,02 a 1,17; p=0,001).

NICE aporta menos ECA a su MA que la RS-MA de Mills. En el mismo sentido, NICE evaluó la incidencia de diabetes en prevención primaria (5 ECA; n=43.722) resultando 4,2% con estatinas vs 3,7% en el grupo placebo RR 1,12 (IC95% 1,02 a 1,22), diferencia de riesgo de 0,5%. **Calidad de evidencia alta.**

En el MA de NICE [20], en prevención secundaria para la incidencia de nuevo diagnóstico de diabetes (5 ECA; n=34.295) el RR fue de 1,07 (IC95% 0,98 a 1,18) [48,77,78,82,85] y al evaluar por potencia de dosis según un estudio (1 ECA; n=12.064) para nuevo diagnóstico de diabetes comparando altas dosis (simvastatina 80 mg) vs dosis moderadas (simvastatina 20 mg) el resultado fue de un RR 1,07 (IC95% 0,96 a 1,19) [57]. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

En el ECA Júpiter en prevención primaria con estatinas de alta intensidad (rosuvastatina 20 mg/día vs. placebo) la incidencia de diabetes informada por el médico fue más frecuente en el grupo de rosuvastatina: 270 en grupo rosuvastatina frente a 216 en el grupo placebo, 3% y 2,4% respectivamente (p=0,01) [58]. **Calidad de evidencia alta.**



Las estatinas probablemente aumenten el riesgo de incidencia de diabetes acorde a su potencia. El MA en red de Alberton y col. de 2012 (72 ECA, n=159.458) para identificación de diferentes EA de las estatinas; en cuanto a aumento de la tasa de diabetes arrojó OR 1,09 (IC95% 1,02 a 1,16) [95]. Los datos sobre la incidencia de diabetes por rosuvastatina estaban disponibles en 4 ECA (n=30.160). Hubo una asociación pequeña pero significativa entre el uso de rosuvastatina y la incidencia de diabetes: 605 (4,01%) rosuvastatina versus 533 (3,54%) controles; con OR 1,14 (IC95% 1,01 a 1,29 p=0,03). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo por comparaciones indirectas.**

Un MA de Engeda y col. de 2019 incluyó poblaciones de prevención primaria para explorar riesgo de DM2 asociado a estatinas [98]. Incluyó ECA y estudios observacionales. Los artículos debían cumplir los siguientes criterios: (1) seguimiento >1 año; (2) >50% de los participantes libres de enfermedad aterosclerótica cardiovascular; (3) participantes adultos ≥ 30 años; (4) reporte del efecto DM2 asociado a estatinas; y (5) precisión cuantificada utilizando un IC95%. Los datos se agruparon utilizando el modelo de efectos aleatorios. Se identificaron 23 estudios (35% ECA) de n=4.012.555 participantes. Los participantes de estudios observacionales eran más jóvenes (diferencia media=6,2 años) y tenían un colesterol LDL promedio más bajo (diferencia media de LDL 20,6 mg/dl) y glucosa plasmática en ayunas (diferencia de media 5,2 mg/dl) en comparación a los participantes de ECA. Hubo poca evidencia de sesgo de publicación (p>0,1). Sin embargo, se observó heterogeneidad en general y entre estudios observacionales y ECA (p Cochrane <0,05). En general, la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de DM2 fue más fuerte en los estudios observacionales en comparación con los ECA RR 1,45 (IC95% 1,11 a 1,88) y en los estudios publicados más recientemente RR 1,03 (IC95% 1 a 1,06). Al comparar las características de los participantes en el diseño del estudio, hubo una disminución del riesgo de DM2 entre los participantes que eran mayores RR 0,79 (IC95% 0,63 a 0,98; por aumento de 10 años); fumadores RR 0,27 (IC95% 0,11 a 0,68; por 1% de aumento en la proporción de fumadores); y tenía niveles más bajos de LDL RR 0,92 (IC95% 0,87 a 0,97; por aumento de 10 mg/dl). **Calidad global de la evidencia para riesgo de diabetes: alta.**

MIALGIAS Y ELEVACIONES DE LA CPK

Las estatinas a dosis de prevención primaria muy probablemente presenten muy bajo (o casi nulo) riesgo de mialgias comparado con el placebo. La RS-MA de Kashani y col. de 2006 (35 ECA, n=74.102) evaluó los riesgos asociados al uso de estatinas, de las estatinas en monoterapia versus placebo. Para las mialgias (definidas como como cualquier dolor/síntoma musculoesquelético sin elevaciones documentadas de CPK), y las elevaciones de CPK (utilizaron diferentes parámetros: 3, 4 o 5 veces del límite superior de CPK, CPK por arriba de lo normal en 2 visitas consecutivas o en dos ocasiones, aumento de CPK, elevación de CPK con dolor muscular, o elevaciones significativas). Las estatinas evaluadas fueron:



atorvastatina, 5 estudios (14%; n=12.148); fluvastatina, 4 estudios (11%; n=2.295); lovastatina, 9 estudios (26%; n=17.178); pravastatina, 8 estudios (23%; n=15.262); rosuvastatina, 4 estudios (11%; n=835); y simvastatina, 7 estudios (20%; n=26.649) [99]. La cerivastatina, 4 estudios; (n=2.282) se analizó por separado ya que fue retirada del mercado por daños severos principalmente asociada a gemfibrozil. Los tiempos de seguimiento oscilaron entre 1,5 y 64,8 meses (media, 17 meses). La edad media en todos los grupos de tratamiento varió de 49 a 81 años.

En 74.102 personas en 35 ECA, el tratamiento con estatinas (excluida la cerivastatina) se registró una pequeña diferencia de riesgo absoluto de mialgias: 2,7/1000 participantes IC95% -3,2 a 8,7 RR 0,99 (IC95% 0,96 a 1,03). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

Cuando se evaluó la mialgia entre las estatinas individuales, solo la atorvastatina tuvo una incidencia de diferencia de riesgo mayor en comparación con el placebo 5,1% versus 1,6%; (p=0,04); diferencia de riesgo 31,9 (IC95% 2,1 a 61,6).

No hubo diferencias significativas en cuanto a las elevaciones de CPK (diferencia de riesgo 0,2 IC95% -0,6 a 0,9; con RR 1,18 IC95% 0,89 a 1,56), la rabdomiolisis (diferencia de riesgo 0,4 IC95% -0,1 a 0,9; con RR 1,09 IC95% 0,65 a 1,83), o interrupción debido a cualquier EA (diferencia de riesgo -0,5 IC95% -4,3 a 3,3).

En la RS-MA de Taylor y col. [37], unos 3551/37.939 participantes en 9 ECA desarrollaron mialgia, con una estimación agrupada con RR 1,03 (IC95% 0,97 a 1,09).

NICE también evaluó las mialgias en prevención primaria (2 ECA; n=7.576): 2,7% vs 1,5% estatina vs placebo: RR 1,05 (IC95% 0,76 a 1,45)[20]. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

En el ECA Júpiter en prevención primaria con estatinas de alta intensidad (rosuvastatina 20 mg/día vs. placebo) se informaron 19 miopatías (10 con rosuvastatina y 9 con placebo, p=0,82) [58].

Las estatinas en prevención secundaria con intensidad moderada a alta probablemente produzcan poca o ninguna diferencia en mialgias, con respecto a placebo. MA de NICE [20], en prevención secundaria para mialgias (4 ECA; n=16.406) con RR 0,99 (IC95% 0,81 a 1,22) [78,79,85,96] **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

En personas con ECV establecida, los tratamientos de alta intensidad con estatinas producen mialgias, comparado con estatinas de moderada intensidad: en el MA de NICE [20] las mialgias comparando altas dosis (atorvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg) vs dosis moderadas (atorvastatina 10 mg o simvastatina 20 mg) (2 ECA; n=9.355) mostraron un RR 1,86 (IC95% 1,35 a 2,57) [57,93]. **Calidad de evidencia alta.**



Calidad global de la evidencia para mialgias/aumento de CPK: moderada.

RABDOMIOLISIS

La rabdomiólisis es un síndrome clínico que comprende dolor y debilidad muscular, malestar generalizado, fiebre, taquicardia y/u orina oscura; y alteraciones bioquímicas: niveles aumentados de creatinina, urea, CPK, mioglobina y/o mioglobinuria.

Las estatinas a dosis de prevención primaria podrían no producir casos de rabdomiólisis. NICE evaluó la rabdomiólisis con frecuencia 0,02% con estatinas vs 0,02% en el grupo placebo: RR 0,76 (IC95% 0,22 a 2,58); 5 ECA; n=30,343[20]. **Calidad de evidencia baja por muy seria imprecisión.**

Las estatinas a dosis de prevención primaria muy probablemente no produzcan rabdomiólisis. La rabdomiólisis fue muy rara, y afectó a 3 de 19.410 participantes con estatinas en 6 ECA que informaron este resultado, pero sin evidencia de exceso de riesgo de estatinas: RR 1 (IC95% 0,23 a 4,38) [37].

Las estatinas en prevención secundaria, de moderada a alta intensidad, probablemente aumenten ligeramente el riesgo de rabdomiólisis, con respecto a placebo: En el MA de NICE para rabdomiólisis (7 ECA; n=39.999) con RR 1,33 (IC95% 0,68 a 2,59) [48,79,81,82,84,85] [20]. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

En personas con ECV establecida, los tratamientos de alta intensidad con estatinas aumentan ligeramente el riesgo de rabdomiólisis, comparado con estatinas de moderada intensidad: En MA de NICE para rabdomiólisis comparando altas dosis (atorvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg) vs dosis moderadas (atorvastatina 10 mg o simvastatina 20 mg) (5 ECA; n=35.568) el RR fue de 4,15 (IC95% 2,27 a 7,59) [57,91,93,97]. En términos absolutos es un EA muy poco frecuente: 2 por 1.000 (IC95% 1 a 5 por 1.000) [20]. **Calidad de evidencia alta.**

RABDOMIOLISIS CON SIMVASTATINA 80 MG

La simvastatina a dosis 80 mg muy probablemente produce casos de rabdomiólisis. En la RS-MA Cochrane de 2014 en el único estudio que evaluaba simvastatina 80 mg (1 ECA; n=4.497) la población incluida tenía una media de edad 60,5 años, 75% sexo masculino, 23,5% con diabetes, hipertensos 50%, 41% fumadores y 17% con antecedente de IAM. En el grupo con simvastatina 80 mg, 3 personas presentaron rabdomiólisis versus ninguna en el placebo [76]. **Calidad de evidencia moderada** (imprecisión -TOI-).



Las estatinas a alta dosis, principalmente simvastatina 80 mg/día, producen aumento de la miopatía. La miopatía es entendida como el aumento de CPK > 10 veces el límite superior del valor normal. En 3 ECA con simvastatina 80 mg vs placebo/simvastatina 20 mg, hubo 9 personas (0,13%) con miopatía versus 1 en los grupos de control (0,015%) [76]. Siete de los 9 casos de miopatía recibieron simvastatina 80 mg/día. **Calidad de evidencia moderada** (imprecisión -TOI-).

El ECA SEARCH (2010; n=12.064) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, de tratamiento activo y diseño factorial realizado en 88 sitios en el Reino Unido, que evaluó el efecto del tratamiento con simvastatina 80 mg (n=6.031) versus simvastatina 20 mg (n=6.033) en personas con antecedentes de IAM, durante una mediana de seguimiento de 6 a 7 años [57]. Los outcomes fueron ECVM (definidos como eventos coronarios fatales), IAM no mortal, procedimiento de revascularización coronaria, ACV no mortal o mortal, o procedimiento de revascularización periférica). Durante un seguimiento promedio de 6,7 años (DE 1,5), la asignación a 80 mg de simvastatina produjo una reducción promedio de LDL de 0,35 mmol/L (DE 0,01) en comparación con la asignación a 20 mg. Los ECVM ocurrieron en 1.477 (24,5%) participantes asignados a 80 mg de simvastatina versus 1.553 (25,7%) de los asignados a 20 mg; RR 0,94 (IC95% 0,88 a 1,01; p=0,10), sin evidencia de aumento de la mortalidad total, mortalidad CV, mortalidad no vascular o mayor riesgo de cáncer. No hubo diferencias en el número de ACV hemorrágicos (24 [0,4%] vs 25 [0,4%]) o muertes atribuidas a causa vascular (565 [9,4%] vs 572 [9,5%]) o causas no vasculares (399 [6,6%] frente a 398 [6,6%]). En comparación con 2 casos de miopatía (0,03%) en el grupo simvastatina 20 mg/día, hubo 53 casos (0,9%) en el grupo de 80 mg/día. Se diagnosticó rabdomiólisis en 7 participantes a los que se les asignó 80 mg de simvastatina versus ninguno a los que se les asignó 20 mg de simvastatina. Pero, para otros 7 participantes con CPK superior a 40 veces el límite superior de la normalidad (todos con 80 mg de simvastatina), en ellos no había información disponible sobre el daño en los órganos terminales, por lo que no pudo establecerse la rabdomiólisis. Todas las personas se recuperaron de la miopatía, aunque 10 ingresaron en el hospital y 2 murieron a las pocas semanas de desarrollar el trastorno (uno de insuficiencia cardíaca, con rabdomiólisis como causa contribuyente de la muerte por certificado y uno de septicemia sin mención de rabdomiólisis).

METAANÁLISIS PROPIO sobre daño muscular por simvastatina 80 mg/día

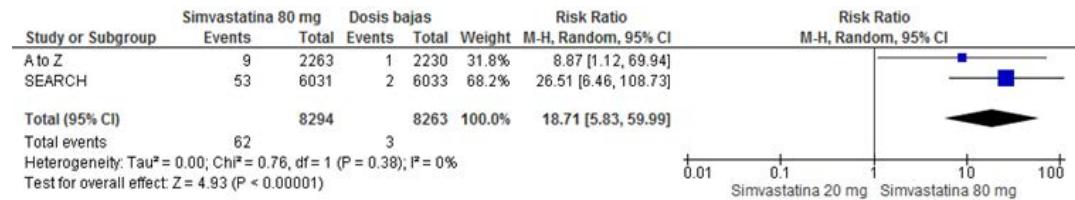
El EE realizó un MA, partiendo de la RS-MA de Vale y col. e incorporando los ECA A to Z y SEARCH, omitidos por la RS-MA de Vale y col, con el fin de evaluar los EA musculares relacionados con el uso de simvastatina 80 mg/día [76][57].



Rabdomiolisis



Miopatía



Otros EA:

Las estatinas a dosis de prevención primaria no aumentan el riesgo de cáncer, alteración de la función renal, artritis, trastornos hematológicos o gastrointestinales. La revisión Cochrane 2013 evaluó incidencia de cáncer, alteración de la función renal y artritis ante estatinas en personas sin antecedentes de ECV comparado con placebo o atención habitual. 2.255/38.739 (5,8%) participantes en 11 ECA desarrollaron cáncer [37]. No hubo evidencia de exceso de riesgo de cáncer con RR 1,01 (IC95% 0,93 a 1,10). Lo mismo para disfunción renal: 4 ECA con RR 1,11 (IC95% 0,99 a 1,26) o artritis: 2 ECA con RR 1,20 (IC95% 0,82 a 1,75).

Las estatinas a alta o moderada intensidad en prevención secundaria no aumentan las muertes por cáncer u otras causas no vasculares respecto al placebo o entre sí. El CTT en cuanto a los EA (26 ECA), no se observaron efectos significativos sobre las muertes por cáncer u otras causas no vasculares RR 0,97 (IC95% 0,92 a 1,03; $p=0,3$) o sobre la incidencia de cáncer RR 0,99 (IC95% 0,91 a 1,09; $p=0,9$), incluso a bajas concentraciones de colesterol LDL [72]. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

En el ECA Júpiter en prevención primaria con estatinas a alta intensidad (rosuvastatina 20 mg/día vs. placebo) no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio con respecto a la incidencia de cáncer o a los trastornos de los sistemas hematológico, gastrointestinal, hepático o renal [58].

EA en poblaciones especiales: diabetes mellitus tipo 2

Si bien los EA son principalmente de la droga, distintas comorbilidades podrían aumentar el riesgo, ya sea por sumarse factores para expresar o sufrir un EA, o



bien por polimedication y mayor riesgo de interacción medicamentosa.

Las estatinas en prevención primaria en personas con DM2 muy probablemente aumenten el riesgo de mialgias. NICE en su MA (3 ECA; n=5.498) observó para mialgias un RR 1,09 (IC95% 0,78 a 1,52) [20]. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

Las estatinas en prevención primaria en personas con DM2 muy probablemente aumenten el riesgo de alteración del hepatograma. NICE en su MA (4 ECA; n=11.461) observó para alteración de hepatograma un RR 1,27 (IC95% 0,85 a 1,88) [20]. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

Las estatinas en prevención primaria en personas con DM2 podrían aumentar el riesgo de rabdomiólisis. NICE en su MA (4 ECA; n=11.461) observó para rabdomiólisis un RR 1,67 (IC95% 0,4 a 6,96)[20]. **Calidad de evidencia baja por muy seria imprecisión.**

Un MA de registros individuales de personas con diabetes incluyó 134.537 participantes en 22 ECA de estatinas versus control (duración media 4,8 años) y 39.612 participantes en 5 ECA de terapia con estatinas más intensiva versus menos intensiva (duración media 5,1 años) [100].

La reducción de LDL con una estatina durante aproximadamente 5 años no tuvo ningún efecto sobre el cáncer recién diagnosticado o sobre la muerte por tales cánceres en los ensayos de estatina versus control:

- Incidencia de cáncer: 3.755 [1,4% personas/año] versus 3.738 [1,4 % personas/año] con RR 1 [IC95% 0,96 a 1,05];
- Mortalidad por cáncer: 1.365 [0,5% personas/año] versus 1.358 [0,5% personas/año] con RR 1 [IC95% 0,93 a 1,08]

Tampoco tuvo ningún efecto sobre el cáncer recién diagnosticado o sobre la muerte por tales cánceres en los ensayos de más estatina versus menos estatinas:

- Incidencia de cáncer: 1.466 [1,6% personas/año] vs 1.472 [1,6% py] con RR 1 [IC95% 0,93 a 1,07];
- Mortalidad por cáncer: 447 [0,5% personas/año] versus 481 [0,5% personas/año] con RR 0,93 [IC95% 0,82 a 1,06].

EA en poblaciones especiales: ERC

En cuanto a los EA en ERC, la guía NICE aporta la siguiente evidencia [20]:

Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC tendrían nulo aumento de riesgo para mialgias: RR 0,96 (IC95% 0,83 a 1,11); 1 ECA; n=3.267. **Calidad de evidencia baja por imprecisión.**



Las estatinas en prevención primaria en personas con ERC podrían aumentar el riesgo de alteración en el hepatograma. NICE en su MA (3 ECA; n=5.426) alteración de hepatograma: RR 0,91 (IC95% 0,37 a 2,24). **Calidad de evidencia moderada por seriedad de imprecisión.**

Poblaciones especiales: edad de 65 o más.

Las estatinas a partir de los 65 años muy probablemente no aumenten los EA respecto al placebo. La RS-MA de Teng y col. de 2015 (8 ECA; n=25.952) para estatinas en prevención primaria en los adultos ≥ 65 años ya comentada [68], respecto a los EA, observaron: mialgias (RR 0,88 IC95% 0,69 a 1,13), elevación de las transaminasas hepáticas (RR 0,98 IC95% 0,71 a 1,34), diabetes de inicio reciente (1,07 IC95% 0,77 a 1,48), EA graves (RR 1,00 IC95% 0,97 a 1,04) e interrupción debido a EA (RR 1,10 IC95% 0,85 a 1,42). La aparición de miopatía, rabdomiolisis y deterioro cognitivo no se informó en gran medida en los ensayos incluidos.

Aspirina

ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Población general adulta SIN ECV establecida (incluye a todas las subpoblaciones).

AHA/ACC 2019 [19] plantea que se pueden considerar dosis bajas de AAS (75-100 mg/d) en personas seleccionadas de 40-70 años con muy alto RCV y bajo riesgo de sangrado (IIb A) y no usarlo rutinariamente en mayores de 70 años ni en personas con alto riesgo de sangrados.

La guía europea de prevención cardiovascular [23] recomienda no utilizar AAS en prevención primaria en personas con diabetes sin ECV establecida (clase III) y mencionan que tampoco debería emplearse en población general.

SIGN [21] no recomienda el empleo de AAS en prevención primaria para ningún caso.

RS-MA

Un MA de datos individuales (ATT 2009), 6 ECA n=95.000 y 3.554 eventos vasculares serios, evaluó la eficacia y seguridad de AAS en prevención primaria [101]. Los criterios de inclusión fueron ECA de al menos 1.000 participantes con seguimiento de al menos 2 años. La mediana de seguimiento osciló entre 3,7 y 10 años. Considerando los ECVM en su conjunto (IAM no fatal, ACV no fatal, y muerte cardiovascular y por cualquier causa) la AAS mostró un RR 0,88 (IC95% 0,82 a 0,94; p=0,0001). Este beneficio se concentró principalmente en la reducción de IAM no fatal RR 0,77 (IC95% 0,67 a 0,89).



En cuanto a los EA, la AAS incrementó el riesgo de sangrado gastrointestinal y extracraneal de forma significativa: 0,7% en el grupo control a 1,0% en el grupo tratamiento RR 1,54 (IC95% 1,30 a 1,82; p<0,0001), aunque sin impacto en los sangrados fatales (ocurrieron 9 muertes en la rama tratamiento y 20 muertes en el grupo control). **Calidad de la evidencia: MODERADA.**

En relación con el ACV hemorrágico se evidenció:

- **ACV totales** (fatales y no fatales): RR 1,39 (IC95% 1,08 a 1,78; p=0,01).
- **ACV hemorrágico no fatal:** RR 1,32 (IC95% 0,91 a 1,91) En términos absolutos la ocurrencia de estos eventos fue: 116 ACV hemorrágicos en la rama AAS y 89 en el grupo control.
- **ACV hemorrágico fatal:** RR 1,73 (IC95% 0,96 a 3,13). En términos absolutos la ocurrencia de estos eventos fue: 52 en la rama AAS y 30 en la rama control.

Una RS-MA de Zheng y col. evaluó el rol de la AAS en prevención primaria, incluyendo los estudios más recientes [102]. 13 ECA de más de 1.000 participantes y seguimiento mayor a 12 meses (n=164.225, seguimiento= 1.050.511 participantes/año). Globalmente la AAS se asoció a una reducción de los ECVM HR 0,89 (IC95% 0,84 a 0,95), con un NNT estimado en 265, principalmente a expensas de la reducción de IAM no fatal HR 0,85 (IC95% 0,73 a 0,99) y ACV isquémico HR 0,81 (IC95% 0,76 a 0,87), NNT 526 (IC95% 312 a 1.674) y NNT 501 (IC95% 308 a 1.342) respectivamente. Por otra parte, la AAS se asoció a un incremento del riesgo de sangrado mayor HR 1,43 (IC95% 1,30 a 1,56), con un NND=210. Este incremento del riesgo de sangrado fue tanto para sangrado intracraneal HR 1,34 (IC95% 1,14 a 1,57) como para sangrado gastrointestinal HR 1,56 (IC95% 1,38 a 1,78), NND=939 (IC95% 601 a 2.141) y NND=334 (IC95% 259 a 468) respectivamente. **Calidad de la evidencia: MODERADA.**

La siguiente tabla expone el balance entre riesgos y beneficios del tratamiento con AAS en prevención primaria:

Beneficios	Riesgos
Reducción de ECVM (NNT=265)	Sangrados mayores (NND= 210)*
Reducción IAM no fatal (NNT=526)	ACV hemorrágico (NND=939)
Reducción ACV no fatal (NNT=501)	Sangrado gastrointestinal (NND=334)

*definición no uniforme en los diferentes estudios



El ECA más reciente que evaluó AAS en prevención primaria, otra vez mostró beneficios equiparables a los riesgos ocasionados [103]. Además, a pesar de tratarse de un estudio reciente, el uso de estatinas fue bajo (34%) en ambas ramas de tratamiento, resultando probable que el beneficio aportado por la AAS se diluya en presencia de un adecuado empleo de estos fármacos.

ASPIRINA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Población general adulta CONECV establecida (incluye a todas las subpoblaciones).

Todas las GPC seleccionadas [20,21,23] acuerdan en recomendar el uso de AAS en prevención secundaria. Así, NICE [20] recomienda el empleo de AAS después de un IAM para reducir el riesgo de muerte y eventos CV (recomendación fuerte), y doble antiagregación luego de un IAM reciente. A largo plazo, la AAS resulta más costoefectiva que el clopidogrel. ESC [23] recomienda (con alta calidad de evidencia) el empleo de AAS más un inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 durante los primeros 12 meses de un SCA, y continuar luego crónicamente con AAS. SIGN [21] recomienda AAS 75 mg/día a toda persona con enfermedad aterosclerótica establecida.

RS-MA

El uso de AAS luego de un evento cardiovascular reduce la morbilidad cardiovascular, con pequeño aumento (en números absolutos) de sangrados mayores (ACV hemorrágicos y sangrados extracraneales). En el año 2009 se publicó una RS-MA de datos individuales sobre el valor del empleo de AAS en prevención secundaria del Antithrombotic Trialists Collaboration (ATT) [101]. Incluyeron 16 ECA en prevención secundaria con 170.000 participantes, un seguimiento de 43.000 personas/año y 3.306 eventos CV serios. La AAS redujo la mortalidad cardiovascular RR 0,87 (IC95% 0,78 a 0,98), los IAM no fatales RR 0,69 (IC95% 0,6 a 0,8) y los ACV isquémico RR 0,81 (IC95% 0,71 a 0,92). El empleo de AAS se asoció a un aumento de riesgo de sangrados mayores (considerados en general como requerimiento de internación y/o transfusiones): sangrado mayor extracraneal RR 2,69 (IC95% 1,25 a 5,76) y una tendencia hacia mayor número de ACV hemorrágicos RR 1,67 (IC95% 0,97 a 2,9). Sin embargo, en términos absolutos la ocurrencia de estos eventos fue baja: 36 ACV hemorrágicos y 23 sangrados mayores extracraneales en el grupo de empleo de AAS comparado con 19 ACV hemorrágicos y 6 sangrados mayores extracraneales en el grupo placebo. Así, los beneficios en términos absolutos son:

- **Mortalidad cardiovascular:** la RRR con AAS es de 13%, con una RRA de 0,85% y NNT=117 para prevenir una muerte.
- **IAM no fatal:** la RRR es de 31%, con una RRA 2,6% y NNT=39 para prevenir un IAM.
- **ACV:** la RRR es de 19%, con una RRA 2,8% y NNT=36 para prevenir un ACV.
- **Respecto a algún ECVM:** la RRR es de 19%, con un RRA 3,1% y NNT=32.



Respecto a los riesgos del empleo de AAS, el NND, fue de 534 para que se produzca un sangrado mayor extracraneal (con un aumento absoluto de riesgo de 0,19%) y un NND=531 para que se produzca un ACV hemorrágico (con igual aumento absoluto de riesgo). **Calidad de evidencia alta.**

Ezetimibe

EZETIMIBE EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Generalidades

Los ECA que estudiaron EZETIMIBE vs placebo o EZETIMIBE más otro hipolipemiantre versus otro hipolipemiantre, en prevención primaria, evaluaron en general, resultados intermedios (subrogados) como el CT, LDL, HDL y los niveles de TG. El mayor peso de los resultados lo aporta el ECA IMPROVE-IT [104] en prevención secundaria. El ECA SHARP [105] en ERC evaluó ezetimibe asociado a estatinas versus placebo para eventos CV, mortalidad total o cardiovascular en personas sin ECV establecida.

EZETIMIBE MONOTERAPIA

Ezetimibe como monoterapia 10 mg/día muy probablemente reduzca el LDL (17%) y el CT (15-20%), en comparación con placebo.

Un ECA en 2002 (Dujovne y col.), doble ciego (n=892, 51% sexo femenino, entre 18-85 años), evaluó la eficacia y seguridad de ezetimibe en monoterapia en comparación con placebo, en hipercolesterolemia primaria [106]. Se asignaron al azar 3:1 para recibir ezetimibe 10 mg/día o placebo vía oral, cada mañana, durante 12 semanas. El criterio principal de eficacia fue el porcentaje de reducción del LDL. La monoterapia con ezetimibe reduce el LDL en una media del 16,9%, en comparación con un 0,4% del grupo placebo ($p<0,01$). Los efectos del ezetimibe sobre el LDL ocurrieron temprano (2 semanas) y persistieron durante el período de tratamiento (12 semanas). En comparación con placebo, el ezetimibe también mejoró significativamente el LDL calculado, la Apo B, el CT, los TG y el HDL ($p<0,01$). Fue bien tolerado, y no hubo diferencias en los parámetros de seguridad clínicos o de laboratorio, o efectos secundarios gastrointestinales, hepáticos o musculares con respecto al placebo. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta por corto tiempo de seguimiento.**

Otro ECA del 2003 (Knopp y col), doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos evaluó la seguridad y eficacia de ezetimibe 10 mg/día para la reducción de lípidos en hipercolesterolemia primaria [107]. n= 827 (205 en grupo placebo y 622 con ezetimibe) con LDL inicial $>=130$ mg/dl y $<=250$ mg/dl; y TG $<=350$ mg/dl. Ezetimibe reduce el LDL en una media del 17,7% desde el inicio hasta el punto final (12 semanas), en comparación con un aumento del 0,8% con placebo ($p<0,01$). Ezetimibe no alteró las concentraciones séricas de vitaminas liposolubles ni



afectó significativamente la producción de cortisol inicial o estimulada. **Calidad de evidencia moderada por evidencia indirecta por corto tiempo de seguimiento.**

TERAPIA COMBINADA CON ESTATINA

Los resultados del ECA IMPROVE-IT evidenciaron que, en prevención secundaria, la terapia combinada de ezetimibe y simvastatina en dosis moderada es clínicamente más eficaz que la monoterapia con simvastatina en dosis moderada, para reducir el colesterol LDL y ligeramente los IAM y ACV [104]. Este ECA incluyó 18.144 participantes de 50 o más años que habían sido hospitalizados por un SCA = IAM o angina inestable, en los 10 días anteriores y tenían niveles de colesterol LDL menor a 100 mg/dl si estaban recibiendo terapia hipolipemiante o bien LDL entre 50 a 125 mg/dl si no estaban recibiendo terapia hipolipemiante. La combinación de simvastatina (40 mg) y ezetimibe (10 mg) (simvastatina + ezetimibe) se comparó con simvastatina (40 mg) y placebo (simvastatina en monoterapia). El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, IAM no mortal, angina inestable que requirió rehospitalización, revascularización coronaria (≥ 30 días después de la aleatorización) o ACV no mortal. La mediana de seguimiento fue de 6 años.

La mediana del nivel de colesterol LDL promedio ponderado en el tiempo durante el estudio fue de 53,7 mg/dl en el grupo de simvastatina-ezetimibe, en comparación con 69,5 mg/dl en el grupo de simvastatina en monoterapia ($p<0,001$). La tasa de eventos de Kaplan-Meier para el criterio principal de valoración a los 7 años fue del 32,7% en el grupo de simvastatina-ezetimibe, en comparación con el 34,7% en el grupo de simvastatina-monoterapia (diferencia de riesgo absoluto 2,0 puntos porcentuales; HR 0,94 IC95% 0,89 a 0,99; $p=0,016$). Las tasas de EA pre especificados en los músculos, vesícula biliar, hepáticos y cáncer fueron similares en los dos grupos.

Una evaluación de tecnología sanitaria NICE señala que la terapia combinada con ezetimibe y una estatina es una opción para el tratamiento de la HF [108].

En prevención secundaria, ezetimibe + estatina, en comparación con estatina en monoterapia, reduce muy poco el IAM y el ACV no fatales sin aumentar los EA, pero probablemente no reduzca la mortalidad por todas las causas ni la mortalidad cardiovascular. Un MA de Fei y col. de 2018 (8 ECA, n=19.564) exploró la eficacia de ezetimibe cuando se agrega a las estatinas en personas con antecedente de SCA o alto riesgo de eventos CV [109]. Seguimiento entre 6 meses a 6 años. El estudio IMPROVE-IT incluyó al 93% [104]. Características de los participantes: 93% habían experimentado SCA, o padecían ERC, enfermedad arterial periférica o HF. El grupo ezetimibe recibió dosis de 10 mg/día combinados con una estatina, la mayoría simvastatina 40 mg/día. No hubo diferencias para la mortalidad por todas las causas: n=1.222 (13,1%) en el grupo ezetimibe agregado versus n=1.233 (13,3%) en el grupo de monoterapia con estatinas ($p=0,14$); ni para la mortalidad



cardiovascular: n=541 (5,8%) en el grupo ezetimibe agregado vs n=539 (5,8%) en el grupo de monoterapia con estatinas ($p=0,29$). La combinación sí redujo IAM no fatal: n=950 (10,9%) vs n=1.087 (12,5%) en el grupo de monoterapia con estatinas, con RR 0,87 (IC95% 0,80 a 0,95; $p=0,001$; 17 menos/1000 tratados durante 6 años. En cuanto al ACV no fatal: ocurrieron n=301 (3,4%) en el grupo ezetimibe agregado vs n=347 (4%) en el grupo de monoterapia con estatinas, con RR 0,86 (IC95% 0,74 a 1; $p=0,05$; beneficio marginal: 6 ACV no fatales menos/1000 tratados durante 6 años). **Calidad de evidencia alta para IAM no fatal y para ACV no fatal. Calidad de evidencia moderada por la imprecisión para mortalidad (global y cardiovascular).**

El uso de estatinas con ezetimibe probablemente no incide en la rabdomiolisis, en comparación con la monoterapia con estatinas (intensidad moderada). En cuanto a los efectos adversos para el cáncer y la rabdomiolisis, más del 98% de los eventos y el 99% del total de participantes provenían del estudio IMPROVE-IT [104]. Los resultados fueron: cáncer (9,3% vs 9%) con RR 1,02 (IC95% 0,93 a 1,13); rabdomiolisis (1,6 % vs 2,2 %) con RR 0,72 (IC95% 0,35 a 1,47); CPK elevada y/o la miopatía (6 ECA; n=17.384) RR 0,83 (IC95% 0,60 a 1,15). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo para rabdomiolisis o CPK elevada.**

Una RS-MA Cochrane de Zhan S. y col. en 2018 (26 ECA, n=23.499) evaluó los efectos de ezetimibe combinado a otros fármacos modificadores de lípidos en comparación con otros fármacos modificadores de lípidos solos o más placebo [110].

Ezetimibe + estatinas no reduce la mortalidad por todas las causas comparado contra monoterapia hipolipemiante: Los estudios que utilizaron ezetimibe combinado con estatina o con fenofibrato encontraron que tienen poco o ningún efecto sobre este resultado RR 0,98 (IC95% 0,91 a 1,05; 8 ECA, n=21.222). **Calidad de evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo (pérdida en el seguimiento).**

Ezetimibe + estatinas no reduce la mortalidad CV comparado contra monoterapia hipolipemiante. Los ensayos que informaron la mortalidad cardiovascular agregaron ezetimibe a la estatina o al fenofibrato y encontraron que no modifica este resultado RR 1 (IC95% 0,89 a 1,12; 6 ECA=19.457). **Calidad de evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo** (pérdida en el seguimiento).

Ezetimibe + estatinas podría contribuir a reducir ECVM en comparación con la monoterapia de estatinas: (10 ECA, n=21.727) RR 0,94 (IC95% 0,90 a 0,98); esto es, una disminución de 284/1.000 a 267/1.000 participantes (IC95% 256 a 278). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo** (pérdida en el seguimiento) **y evidencia indirecta en prevención primaria** (casi el 90% de los participantes eran de prevención secundaria).

Ezetimibe + estatinas podría contribuir a reducir IAM no fatal comparado con estatina sola: (6 ECA, n=21.145) RR 0,88 (IC95% 0,81 a 0,95); una disminución de



105/1.000 a 92/1.000 participantes (IC95% 85 a 100). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo** (pérdida en el seguimiento) **y evidencia indirecta para prevención primaria** (casi el 90% de los participantes eran de prevención secundaria).

Ezetimibe + estatinas podría contribuir a reducir ACV no fatal: (6 ECA, n=21.205) RR 0,83 (IC95% 0,71 a 0,97); esto es una disminución de 32/1.000 a 27/1.000 participantes (IC95% 23 a 31). **Calidad de evidencia baja por riesgo de sesgo** (pérdida en el seguimiento) **y evidencia indirecta para prevención primaria** (casi el 90% de los participantes eran de prevención secundaria).

La necesidad de revascularización coronaria podría reducirse agregando ezetimibe a la estatina (7 ECA, n=21.323) RR 0,94 (IC95% 0,89 a 0,99); una disminución de 196/1.000 a 184/1.000 participantes (IC95% 175 a 194); sin embargo, no se observaron diferencias en la tasa de revascularización coronaria cuando un análisis de sensibilidad se limitó a estudios con un bajo riesgo de sesgo.

Sin embargo, los hallazgos fueron traccionados por el estudio más grande (IMPROVE-IT para prevención secundaria), que tenía pesos que oscilaban entre el 41,5% y el 98,4% en los diferentes desenlaces. Entonces, la evidencia de los efectos beneficiosos se obtuvo principalmente de individuos con ECV establecida a los que se les administró ezetimibe + estatinas [104].

En el subanálisis estratificado para ECV:

- En prevención secundaria: (8 ECA, n=20.745, de los cuales 18.144 eran del IMPROVE-IT) RR 0,94 (IC95% 0,90 a 0,98) [104].
- En prevención primaria: (1 ECA, n=720) RR 1,45 (IC95% 0,56 a 3,77), utilizando simvastatina 80 mg con o sin el agregado de ezetimibe 10 mg, en adultos con HF y seguimiento de 24 meses [111].

En términos de seguridad, la adición de ezetimibe a las estatinas:

Ezetimibe + estatinas no aumenta el riesgo de hepatopatía comparado con estatina sola: (4 ECA, n=20.687) RR 1,14 (IC95% 0,96 a 1,35). **Calidad de evidencia alta.**

Ezetimibe + estatinas no aumenta el riesgo de miopatía comparado con estatina sola: (3 ECA, n=20.581) RR 1,31 (IC95% 0,72 a 2,38). **Calidad de evidencia alta.**

Otro MA de Cong Ai y col. de 2018 (11 ECA, n=5.206) comparó la eficacia de atorvastatina en monoterapia vs terapia combinada de ezetimibe + atorvastatina sobre los lípidos [112]. Los hallazgos evidenciaron reducción en el LDL (DM -15,38 mg/dl IC95% -16,17 a -14,60; I2=26%), CT (DM -9,51 mg/dl IC95% -10,28 a -8,74; I2=33%) y TG (DM -6,42 mg/dl IC95% -7,78 a -5,06; I2=0%) y el aumento de HDL (DM 0,95 mg/dl IC95% 0,34 a 1,57; I2=0%). La eficacia de la comparación en HDL fue en gran medida significativa para las diferentes dosis (global y grupo ezetimibe 10 + atorvastatina 10/atorvastatina 20 de la terapia de combinación).



Las combinaciones con ezetimibe reducen IAM y ACV sin ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas, mortalidad CV. En consistencia, un MA de Savarese y col. en 2015, exploró eficacia y seguridad de ezetimibe a partir de un ECA con un seguimiento de al menos 24 semanas y al menos 200 participantes, que compararon ezetimibe más otro hipolipemiante vs el mismo hipolipemiante en monoterapia o vs placebo, notificaron al menos un evento entre: IAM, ACV, mortalidad por todas las causas, mortalidad CV o cualquier tipo de cáncer. Se incluyeron en el análisis 7 ECA n=31.048 (mediana de seguimiento 34,1 ± 26,3 meses; 70% de sexo femenino; edad media 61±8 años), de los cuales 18.144 (58%) fueron aportados por el IMPROVE-IT y 5.644 (18%) por 2 estudios que compararon simvastatina + ezetimibe vs placebo [113, 104]. En comparación con la terapia de control, ezetimibe combinado con otro hipolipemiante redujo significativamente el riesgo de IAM en un 13,5% RR 0,86 (IC95% 0,80 a 0,93; p<0,001) y el riesgo de cualquier ACV en un 16% RR 0,84 (IC95% 0,74 a 0,94; p=0,005), sin efecto sobre la mortalidad por cualquier causa RR 1,01 (IC95% 0,95 a 1,05; p=0,9), ni la mortalidad CV RR 0,95 (IC95% 0,87 a 1,04; p=0,33), ni riesgo de nuevo cáncer RR 1,04 (IC95% 0,96 a 1,12; p=0,303).

La adición de ezetimibe a la estatina en curso reduce un 14% más el LDL en comparación con duplicar la dosis inicial de la estatina. Un MA en red de Lorenzi y col. (35 ECA, un aproximado de 14.000 participantes en total), evaluó la eficacia de agregar ezetimibe a la monoterapia con estatina (simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina) vs duplicar la dosis o cambiar a una estatina de mayor potencia para reducir el LDL en personas con hipercolesterolemia con alto riesgo CV [114]. Entre las tratadas con simvastatina, la adición de ezetimibe dio como resultado una DM en el LDL de -13,62% (IC95% -19,99 a -6,91) en comparación con la duplicación de la dosis inicial de simvastatina. Entre aquellas con atorvastatina, la adición de ezetimibe dio como resultado una DM en el LDL de -14,71% (IC95% -16,46 a -12,95) en comparación con la duplicación de la dosis inicial de atorvastatina. Entre las personas con rosuvastatina, la adición de ezetimibe dio como resultado una DM en el LDL de -14,96% (IC95% -17,79 a -12,11), en comparación con duplicar la dosis inicial de rosuvastatina. Se observaron tendencias similares para los cambios en el CT.

Simvastatina 20 mg más ezetimibe 10 mg reduce los ECV en personas con ERC comparado con placebo. El ECA SHARP de 2001 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación de simvastatina más ezetimibe en personas con ERC es decir los estadios G3a a G5, con IFGe medio de 26,6 (DE 12,9) ml/min/1,73m² [105]. Este ECA incluyó a 9.270 participantes con ERC (3.023 en diálisis y 6.247 no) sin antecedentes conocidos de IAM o revascularización coronaria, aunque 15% presentaba ECV establecida como antecedente, que se asignaron aleatoriamente a simvastatina 20 mg más ezetimibe 10 mg diarios (n=4.650) vs placebo (n=4.620). El resultado clave especificado previamente fue el primer evento aterosclerótico importante (IAM no fatal o muerte coronaria, ACV no hemorrágico o cualquier procedimiento de revascularización arterial).



Durante una mediana de seguimiento de 4,9 años produjo: una reducción proporcional del 17% en **ECVM** (526 [11,3%] simvastatina más ezetimibe versus 619 [13,4%] placebo); con RR 0,83 (IC95% 0,74 a 0,94; p=0,002). **Calidad de evidencia alta.**

Diferencias no significativas en cuanto a **IAM no mortal o muerte coronaria** (213 [4,6%] vs 230 [5,0%]); con RR 0,92 (IC95% 0,76 a 1,11; p=0,37). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**

Reducciones significativas en el **ACV no hemorrágico** (131 [2,8%] vs 174 [3,8%]); con RR 0,75 (IC95% 0,60 a 0,94; p=0,01). **Calidad de evidencia alta.**

Reducciones significativas en los **procedimientos de revascularización arteriales** (284 [6,1%] vs 352 [7,6%]); RR 0,79 (IC95% 0,68 a 0,93; p=0,0036). **Calidad de evidencia alta.**

Una diferencia promedio de **colesterol LDL** de 32,90 mg/dl (0,85 mmol/l) con reducción de 5,8 mg/dl en grupo placebo y 38,7 mg/dl en grupo simvastatina + ezetimibe. **Calidad de evidencia alta.**

Sin embargo, no se puede determinar cuánto aporta a la reducción de eventos el ezetimibe.

En personas con ERC (etapa G3 o superior, o albuminuria a partir de 30 mg/g), la terapia hipolipemiante probablemente reduzca la mortalidad por todas las causas, y reduce la mortalidad cardíaca, los ECVM y el IAM.

El MA de Upadhyay publicado en 2012 incluyó 18 ECA (5 con población con ERC, 13 con un subgrupo de ERC) para explorar el efecto de la terapia hipolipemiante (incluyendo monoterapia con estatinas y la terapia combinada con ezetimibe) [115].

La terapia hipolipemiante no mejoró los resultados de la ERC, pero redujo:

- Mortalidad por todas las causas: RR 0,91 (IC95% 0,83 a 0,99). **Calidad de evidencia moderada por inconsistencia.**
- Mortalidad cardíaca: 6 ECA, RR 0,82 (IC95% 0,74 a 0,91; p<0,001). **Calidad de evidencia alta.**
- Eventos CV (incluida la revascularización): 9 ECA, RR 0,78 (IC95% 0,71 a 0,86; p<0,001); **calidad de evidencia alta.**
- IAM: 9 ECA, RR 0,74 (IC95% 0,67 a 0,81; p<0,001). **Calidad de evidencia alta.**

Fibratos

Los fibratos activan el factor de transcripción PPAR- α (receptores activados por el proliferador de peroxisomas). Este mecanismo de acción promueve la oxidación de ácidos grasos y estimula la actividad lipoproteína lipasa (LPL), lo que reduce los TG, y aumenta la síntesis de apoproteínas de las HDL, lo que incrementa las cifras HDL.



La presentación del fenofibrato es en cápsulas, en cápsulas de liberación retardada (acción prolongada) y en comprimidos para administrarse por vía oral. Usualmente se toma una vez al día. Dosis disponibles: 100, 200, 250 o 300 mg.

Los TG séricos elevados y niveles bajos de HDL se observan en personas que tienen un mayor RCV [116,117]. Cuando los niveles de TG son ≥ 200 mg/dL, la presencia de cantidades aumentadas de lipoproteínas remanentes aterogénicas puede aumentar el riesgo de enfermedad coronaria sustancialmente más allá del predicho por el LDL solo [118].

Varias causas subyacen a los TG elevados y los bajos niveles de HDL en la población. La presencia de TG séricos elevados y niveles bajos de HDL suele asociarse a: sobrepeso y obesidad, inactividad física, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, dietas muy ricas en carbohidratos ($>60\%$ de la energía total), DM2, ERC, síndrome nefrótico, ciertos fármacos (corticosteroides, inhibidores de la proteasa para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, estrógenos) y factores genéticos [119,120].

Cuando los niveles de TG son ≥ 200 mg/dL, la presencia de cantidades aumentadas de lipoproteínas remanentes aterogénicas puede aumentar el riesgo de enfermedad coronaria sustancialmente más allá del predicho por el LDL solo [118].

Los ECA incluyen diferentes drogas: bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato, clofibrato (suspendido) y gemfibrozil. Durante los ECA con fenofibrato, el nivel de CT disminuyó entre el 20 y el 25%, el de los TG entre un 40 y un 55%, y el del HDL aumentó entre un 10 y un 30%. En promedio, los fibratos reducen los TG un 36% y aumentan el HDL un 8%.

La guía SIGN expresa que puede considerarse la terapia combinada con una estatina y un fibrato para la dislipidemia combinada; aunque no deben coadministrarse estatinas con gemfibrozil [21].

La guía NICE no recomienda el uso de fenofibratos para prevenir ECV, ni solos, ni en combinación con estatinas [20].

La guía KDIGO recomienda que los fibratos no se utilicen de forma concomitante con estatinas en personas con ERC para reducir el RCV; y que las estatinas se prescriban con preferencia de primera línea ante los fibratos [36].

FIBRATOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

En prevención primaria (generalmente DM2), los fibratos probablemente disminuyan los eventos combinados (muerte CV o IAM no fatal o ACV no fatal) y el combinado de IAM fatal y no fatal, sin modificar la mortalidad global. Una RS-MA Cochrane de Jakob y col. publicada en 2016 (6 ECA, n=16.135) tuvo como objetivo evaluar los beneficios y daños clínicos de los fibratos vs placebo



o atención habitual, o fibratos más otros fármacos modificadores de lípidos vs el otro fármaco en monoterapia en prevención primaria [121].

La media de edad varió entre 47,3 y 62,3 años; media de seguimiento: 4,8 años; cuatro ECA incluyeron, exclusivamente, personas con DM2.

Estudios individuales incluidos en este MA:

ACCORD 2010[122]	ECA 2 x 2 factorial. Multicéntrico: 77 centros (Estados Unidos y Canadá). Seguimiento: 4.7 años Pérdida: 52 (09%) 5.518 participantes 100% DM 2 Edad promedio 62,3±6,8 años %sexo masculino 69% HbA1c >= 7.5% LDL 6980 mg/dL HDL menor 55 mg/dL TG menor 750 mg/dL 3.502 (63%) prevención primaria	Fenofibrato 160 mg/d Simvastatina 20 mg/d vs Placebo + Simvastatina 20 mg/d
Emmerich 2009[123]	ECA multicéntrico (Alemania) Seguimiento: 1 año doble ciego y 1 año abierto 296 participantes 100% DM2 Edad promedio: 58,6 años 69% sexo femenino 244 prevención primaria (82%)	Etofibrato 1g/d (2 x 500 mg/d) vs Placebo
FIELD 2005 [124]	ECA multicéntrico (Australia, New Zealand, Finlandia) Seguimiento: 5 años Pérdida: 22 (0.2%) 9.795 participantes 100% Diabetes Edad promedio: 61,5 años 63% sexo masculino CT entre 117 y 253 mg/dL CT/HDLratio ≥ 4 TG entre 89 y 442 mg/dL 7.664 prevención primaria (78%)	Fenofibrato 200 mg/d vs Placebo
FIRST 2014 [125]	ECA multicéntrico en USA Seguimiento: 2 años Pérdida: 211 (30.9%) 682 participantes 49.9% diabetes (n=337) Edad promedio: 61 años 68% sexo masculino LDL ≤ 100 mg/dL TG ≥ 150 mg/dL HDL ≤ 45 (sexo masculino) HDL ≤ 55 mg/dL (sexo femenino) 480 prevención primaria (70%)	Ácido fenofílico 135 mg/d + Atorvastatina 10 a 40 mg/d vs Placebo +Atorvastatina 10 a 40 mg/d (podían agregar Ezetimibe)



Frick 1987[126]	ECA multicéntrico (Finlandia) Seguimiento: 5 años Pérdida: 0% 4.081 participantes 2.6% DM (n=108) Edad promedio: 47,3 años 100% sexo masculino LDL + VLDL \geq 200 mg/dL 100% prevención primaria	Gemfibrozil 1.2 g/d (2 x 600 mg/d) vs Placebo
SENDCAPI 1998[127]	ECA multicéntrico (UK) Seguimiento: 3 años Pérdida: 36 (22%) 164 participantes 100% DM2 71% sexo masculino (n=117) CT \geq 202 mg/dL TG \geq 159 mg/dL HDL \leq 43 mg/dL CT/HDL ratio \geq 4,7 100% prevención primaria	Bezafibrato 400 mg/d vs Placebo

El grupo fibratos (mayoritariamente con DM2) tuvo un riesgo reducido para el **resultado primario combinado** de muerte CV, IAM no fatal o ACV no fatal en comparación con quienes recibieron placebo: RR 0,84 (IC95% 0,74 a 0,96; N=16.135; 6 estudios). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo** (pérdida de seguimiento).

Para los resultados secundarios, para el tratamiento con fibratos en comparación con placebo se encontraron:

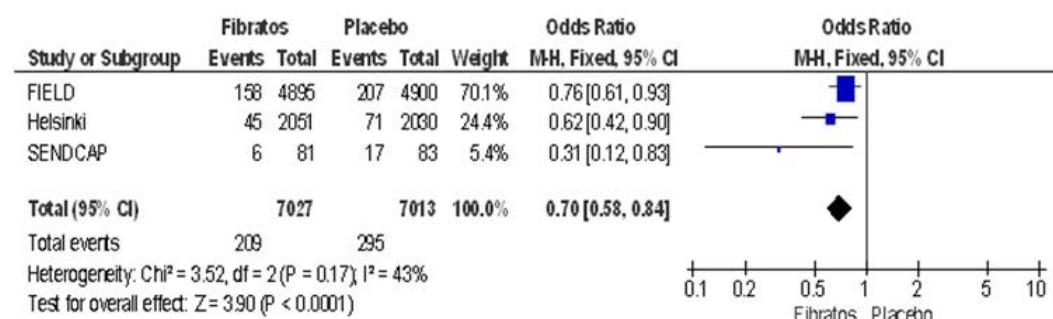
- **Mortalidad global:** RR 1,01 (IC95% 0,81 a 1,26; N=8.471; 5 estudios). **Calidad de evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo** (pérdida de seguimiento).
- **Mortalidad CV:** RR 1,01 (IC95% 0,76 a 1,35; N=8.471; 5 estudios). **Calidad de evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo** (pérdida de seguimiento).
- **Combinado IAM fatal o no fatal:** RR 0,79 (IC95% 0,68 a 0,92; N=16.135; 6 estudios). **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo** (pérdida de seguimiento).
- **Interrupción por EA:** RR 1,38 (IC95% 0,71 a 2,68; N=4.805; 3 estudios). **Calidad de evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo**.



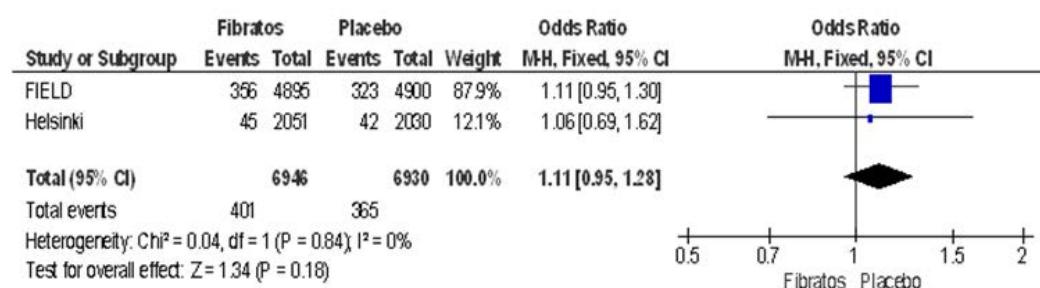
METAANÁLISIS PROPIO fibratos en monoterapia vs placebo

Partiendo de la RS-MA Cochrane de Jakob y col. el EE realizó un MA restringiendo a los 3 ECA con monoterapia con fibratos (sin estatinas concomitantes): Field, Helsinki Study y SENDCAP, arrojando resultados similares [124,125,127]. Usando un modelo de efectos fijos los resultados fueron:

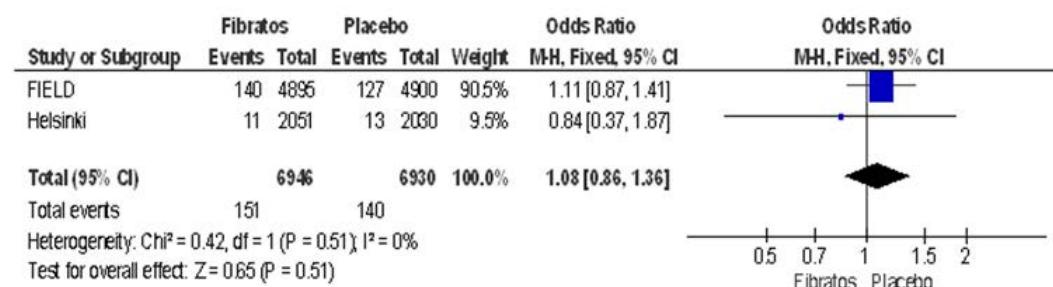
Muy probablemente los fibratos reducen el IAM no fatal versus placebo:



No hay evidencia de que los fibratos reduzcan la mortalidad total:

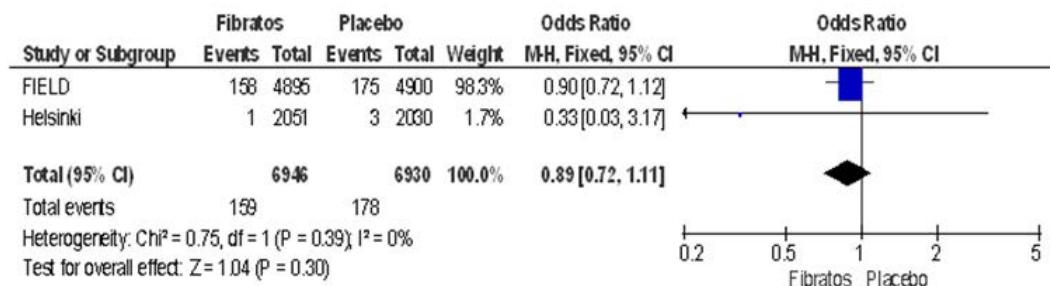


No hay evidencia de que los fibratos reduzcan la mortalidad cardiovascular:





No hay evidencia de que los fibratos reduzcan el ACV isquémico:



FIBRATOS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

En prevención secundaria, los fibratos muy probablemente disminuyan el evento combinado (muerte CV o IAM no fatal o ACV no fatal) y el IAM. Sin embargo, podría no modificar la mortalidad global, mortalidad CV o ACV.

Una RS-MA Cochrane de Wang y col. publicada en 2015 (13 ECA, n=16.112) evaluó eficacia y seguridad de los fibratos para la prevención de en personas con ECV establecida [128]. Once ensayos reclutaron participantes con antecedentes de enfermedad coronaria, dos ensayos reclutaron participantes con antecedentes de ACV y un ensayo reclutó participantes con una combinación de personas con ECV.

En comparación con el placebo, los fibratos presentaron algunos efectos beneficiosos. Sin embargo, ese efecto beneficioso se basaba en la inclusión de datos de clofibrato, un fármaco que se suspendió en 2002 debido a sus EA inaceptables.

En el análisis de sensibilidad **SIN CLOFIBRATO**, se obtuvo:

- Para el resultado compuesto primario de **ACV no mortal, IAM no mortal y muerte CV**: RR 0,90 (IC95% 0,79 a 1,03; N=10.320; 7 estudios). **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**
- **Mortalidad por todas las causas**: RR 1,01 (IC95% 0,91 a 1,12; N=7.909; 5 estudios). **Calidad de evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo.**
- **Muerte CV**: RR 0,98 (IC95% 0,84 a 1,15; N=7.909; 5 estudios). **Calidad de evidencia baja por imprecisión y riesgo de sesgo.**
- **IAM fatal o no fatal**: RR 0,85 (IC95% 0,76 a 0,94; N=8.304; 6 estudios). **Calidad de evidencia de calidad moderada por riesgo de sesgo.**
- **ACV**: RR 0,94 (IC95% 0,78 a 1,14; N=7.189; 3 estudios). **Calidad de evidencia de baja calidad por imprecisión y riesgo de sesgo.**



PERSONAS CON DIABETES

En personas con DM2, el fenofibrato 200 mg/día muy probablemente disminuya el IAM no fatal, los ECVM y la revascularización coronaria. Sin embargo, no modificaría la mortalidad global, la mortalidad CV o evento coronario (muerte por enfermedad coronaria o IAM no fatal).

En el ECA FIELD de 2005 se evaluó el efecto del fenofibrato sobre los eventos de enfermedad cardiovascular en personas con DM2 [124]. Se incluyeron 9.795 participantes de 50 a 75 años, con DM2 que no tomaban estatinas al ingreso, 2.131 con ECV previa y 7.664 prevención primaria. Después de un placebo y una fase de preinclusión con fenofibrato, se asignaron al azar a 200 mg/día de fenofibrato micronizado (n=4.895) o placebo equivalente (n=4.900). El resultado primario fueron los eventos coronarios (muerte por enfermedad coronaria o IAM no fatal); el resultado para los análisis de subgrupos preespecificados fue el total de ECVM (la combinación de muerte cardiovascular, IAM, ACV y revascularización coronaria y carotídea).

Durante los 5 años de duración del estudio, proporciones similares en cada grupo interrumpieron la medicación del estudio (10% de placebo frente a 11% de fenofibrato) y más participantes del grupo placebo (17%) que del grupo fenofibrato 200 mg/d (8%; p<0,0001) comenzaron otros tratamientos hipolipemiantes, predominantemente estatinas.

Los ECVM totales se redujeron significativamente del 13,9% al 12,5% HR 0,89 (IC95% 0,8 a 0,99; p=0,03). Este hallazgo incluyó una reducción del 21% en la revascularización coronaria HR 0,79 (IC95% 0,68 a 0,93; p=0,01).

La mortalidad total fue del 6,6% en el grupo de placebo y del 7,3% en el grupo de fenofibrato (p=0,18).

El 5,9% (n=288) de quienes recibieron placebo y el 5,2% (n=256) de quienes recibieron fenofibrato tuvieron un evento coronario, reducción relativa del 11%; HR 0,89 (IC95% 0,75 a 1,05; p=0,16). Este hallazgo corresponde a una reducción del 24% en el IAM no fatal, HR 0,76 (IC95% 0,62 a 0,94; p=0,01) y un aumento no significativo de la mortalidad por enfermedad coronaria HR 1,19 (IC95% 0,9 a 1,57; p=0,22).

El fenofibrato se asoció con una menor progresión de la albuminuria (p=0,01) y menos retinopatía que necesita tratamiento con láser (5,2% vs 3,6%, p=0,01). Hubo un ligero aumento de pancreatitis (0,5% vs 0,8%, p=0,03) y embolia pulmonar (0,7% vs 1,1%, p=0,02), pero ningún otro EA significativo.

La mayor tasa de inicio del tratamiento con estatinas en personas asignadas a placebo podría haber enmascarado un beneficio del tratamiento moderadamente mayor.



En personas con DM2, la terapia combinada estatina y fibrato, en comparación con la monoterapia con estatinas, muy probablemente no reduzca IAM no fatal, ACV no fatal o muerte CV.

El ECA ACCORD de n=5.518 con personas con DM2 que estaban en tratamiento con monoterapia de estatina (simvastatina 40 mg/día) se aleatorizaron para recibir fenofibrato 160 mg/día o placebo [122]. El seguimiento medio fue de 4,7 años. Las características de la población: $62,3 \pm 6,8$ años, 2.016 (36.5%) tenían ECV previa, mediana de DM2 de 9 años, con mediana de hemoglobina glicosilada de $8,3 \pm 1\%$, CT $175,2 \pm 37,3$ mg/dL, LDL $100,6 \pm 30,7$ mg/dL, HDL $38,1 \pm 7,8$ mg/dL, TG 162 mg/dL.

El resultado primario fue la primera aparición de IAM no fatal, ACV no fatal o muerte CV, arrojando tasa anual del 2,2% en el grupo de fenofibrato y del 2,4% en el grupo de placebo HR 0,92 (IC95% 0,79 a 1,08; p=0,32).

Tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio con respecto a cualquier resultado secundario. Las tasas anuales de muerte fueron del 1,5% en el grupo de fenofibrato y del 1,6% en el grupo de placebo HR 0,91 (IC95%, 0,75 a 1,10; p=0,33).

Sin embargo, hubo una interacción límite que sugiere un posible beneficio en el subgrupo con colesterol HDL bajo ($<0,9$ mmol/L) y TG elevados ($> 2,3$ mmol/L), similar a lo que se ha encontrado en análisis post hoc de otros estudios.

Omega 3

Las grasas OMEGA-3 provienen de fuentes marinas (pescado, algas y levaduras), e incluyen ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido docosapentaenoico (DPA); siendo éstas grasas omega-3 de cadena larga (LCn3).

Las preparaciones farmacológicas compuestas de ácidos grasos omega-3 contienen EPA+DHA o solo EPA.

El ácido alfa-linolénico (ALA), en cambio, es la grasa omega-3 de cadena corta que se encuentra en vegetales (ej: plantas como soja y canola, o carne de animales alimentados con pasto), se convierte parcialmente en ácidos grasos LCn3 luego de ser ingeridos.

OMEGA EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Las guías NICE [20] y SIGN [21], recomiendan NO utilizar los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 para reducir los ECVM.



El aumento de omega-3 de cadena larga (LCn3) reduce los TG séricos (evidencia principalmente de ECA con suplementos), pero probablemente generen poca o ninguna diferencia en el riesgo de eventos críticos (mortalidad y eventos por enfermedad coronaria). Una RS-MA Cochrane 2018/2020, propuso explorar los efectos de una mayor ingesta de omega-3 de origen vegetal y de pescado para la mortalidad por todas las causas, los ECVM, la adiposidad y los lípidos [13]. Incluyó ECA que duraron al menos 12 meses y compararon la suplementación o el asesoramiento para aumentar la ingesta dietaria de LCn3 o ALA, o ambos, versus la ingesta habitual o menor; y evaluaron las relaciones dosis-respuesta a través de la metarregresión. Se incluyeron 86 ECA (n=162.796).

La mayoría de los ECA evaluaron la suplementación con LCn3 con cápsulas, pero algunos utilizaron alimentos ricos en LCn3 o ALA o enriquecidos o consejos dietéticos en comparación con el placebo o la dieta habitual. Las dosis de LCn3 variaron de 0,5 g/día a más de 5 g/día (19 ECA dieron al menos 3 g/día). El aumento de LCn3 y ALA tuvo poco o ningún efecto sobre los EA graves, adiposidad, lípidos y PA, excepto que el aumento de LCn3 redujo los TG en 15% de una manera dependiente de la dosis. **Calidad alta.**

La intervención se definió como la suplementación dietética, una dieta proporcionada o asesoramiento sobre la dieta. La suplementación puede haber sido en forma de aceite o cápsula o como alimento proporcionado para ser consumido por vía oral (excluyendo la alimentación enteral y parenteral y los enemas).

En la intervención “mayor ingesta de grasas LCn3”, comparado con “menor ingesta de grasas LCn3”, los resultados fueron:

- **Mortalidad por todas las causas:** RR 0,97 (IC95% 0,93 a 1,01), 143.693 participantes de 45 ECA, por 12-88 meses de seguimiento, y 11.297 muertes. **Calidad de evidencia alta.**
- **Mortalidad cardiovascular:** RR 0,92 (IC95% 0,86 a 0,99), 117.837 participantes de 29 ECA, por 12-88 meses de seguimiento, y 5.658 muertes. **Calidad de evidencia moderada por riesgo de sesgo.**
- **ECVM:** RR 0,96 (IC95% 0,92 a 1,01), 140.482 participantes en 43 ECA, por 12-88 meses de seguimiento, y 17.619 eventos. **Calidad de evidencia alta.**
- **Mortalidad por enfermedad coronaria** (muerte por IAM fatal o muerte cardíaca): RR 0,9 (IC95% 0,81 a 1), 27.378 participantes en 24 ECA, por 12-88 meses de seguimiento, y 3.598 muertes. NNT global 334 (IC95% 200 hasta el infinito); NNT=1.000 para prevención primaria; NNT=200 para prevención secundaria. **Calidad de evidencia baja imprecisión y riesgo de sesgo.**
- **IAM:** RR 0,91 (IC95% 0,85 a 0,97), 134.116 participantes en 32 ECA, por 12-88 meses de seguimiento, y 8.791 eventos. NNT global 167 (IC95% 100 a 500); NNT=200 para la prevención primaria; NNT=143 para la prevención secundaria. **Calidad de evidencia baja por muy alto riesgo de sesgo.**
- **ACV:** RR 1,02 (IC95% 0,94 a 1,12), 138.888 participantes en 31 ECA, por 12-88 meses de seguimiento, y 2.850 eventos. **Calidad de evidencia moderada por imprecisión.**



En consistencia con estos datos, otro MA de Hu y col de 2019, incluyó 13 ECA con 127.477 participantes [129]. Se realizó un análisis de sensibilidad mediante la restricción a los estudios que usaban al menos 840 mg/d de suplementos de omega 3 marinos totales, que tenían al menos 1.000 participantes y que duraban al menos 2 años. Durante una duración media del tratamiento de 5 años, en el análisis excluyendo al ECA REDUCE-IT [130], la suplementación con omega-3 marino se asoció con: riesgo significativamente menor de infarto de miocardio RR 0,92 (IC95% de 0,86 a 0,99; P=0,02); muerte por cardiopatía coronaria RR 0,92 (IC95% de 0,86 a 0,98; P=0,014), enfermedad coronaria total RR 0,95 (IC95% de 0,91 a 0,99; P=0,008), muerte CV RR 0,93 (IC95% de 0,88 a 0,99; P=0,013) y muerte CV total RR 0,97 (IC95% de 0,94 a 0,99; P=0,015). En cambio, la inclusión del ECA REDUCE-IT arroja asociaciones inversas más fuertes para estos resultados al tiempo que introdujo una heterogeneidad significativa [130].

En personas con hipertrigliceridemia, la suplementación con aceite de pescado (EPA y/o DHA) produce una reducción de TG aceptable dependiente de la dosis; pero no así del resto del perfil lipídico CT, LDL o HDL.

En un MA de Eslick y col. de 2009, incluyó 47 ECA que comparaba aceites de pescado controlados con placebo de diseño paralelo que evaluaron cualquiera de los principales resultados de lípidos en sangre: CT, HDL, LDL totales o TG [131]. Con 16.511 personas con hipertrigliceridemia, e ingesta diaria promedio ponderada de 3,25 g de EPA y/o DHA durante un periodo de tratamiento de 24 semanas, mostró que la ingesta de aceites de pescado produjo una reducción de TG en -0,34 mmol/L (IC95% -0,41 a -0,27), que equivalen a 13 mg/dL, aumentos muy leves en HDL (0,01 mmol/L, IC95% 0,00 a 0,02) y LDL (0,06 mmol/L, IC95% 0,03 a 0,09), y sin cambios en el CT (-0,01 mmol/L, IC95% -0,03 a 0,01). La reducción de TG se correlacionó con el nivel inicial de TG.

Otro reporte de Pirillo y col. evidenció que reducciones de los niveles de TG plasmáticos a las dosis óptimas son del 25-35% hasta el 45% en presencia de niveles de TG muy elevados (≥ 500 mg/dL) [132].

ECA

El estudio REDUCE-IT es un ECA que incluyó 3.146 personas seguidas durante una mediana de 4,9 años, tratados con etil icosapento 4 g/día o placebo, arrojando resultados prometedores [130]. Todos los puntos finales jerárquicos preestipicados se redujeron significativamente. Sin embargo, la población incluida es un subgrupo específico: personas con estatinas con TG calificados ≥ 135 y < 500 mg/dL y LDL > 40 y ≤ 100 mg/dL y antecedentes de aterosclerosis o diabetes mellitus. Se trata de un único estudio y probablemente sean necesarios más estudios con participantes menos seleccionados y con tratamiento más optimizado para generalizar el uso de este fármaco en cuestión. Adicionalmente,



hasta el momento de confeccionar la guía, el ácido etil eicosapentaenoico es una droga que aún no está disponible en Argentina.

RASTREO Y SEGUIMIENTO

No existe acuerdo hasta el momento respecto a la necesidad de realizar determinaciones de laboratorio previo al inicio o en el seguimiento de personas bajo tratamiento con estatinas. Los beneficios potenciales de esta práctica son: conocer los valores basales del perfil lipídico; monitorear la respuesta al tratamiento con estatinas. Si bien se conocen los descensos promedios esperables para cada dosis y tipo de fármaco (ej. atorvastatina 40-80 mg reduce aproximadamente el 50% del valor de LDL; rosuvastatina 20-40 mg reduce aproximadamente 55% el valor de LDL), la respuesta individual en ocasiones puede ser mayor o menor que la media. Se ha sugerido que el monitoreo periódico podría aumentar la adherencia al tratamiento farmacológico o estilos de vida.

Como contrapartida, las desventajas del empleo rutinario de determinaciones de laboratorio son: incremento de costos; falta de acceso universal a estas pruebas; la modificación (habitualmente descenso o incluso suspensión) del tratamiento farmacológico por haber alcanzado o superado las metas deseadas, práctica que no se encuentra avalada por la evidencia y que privará al paciente de los beneficios del tratamiento con las dosis recomendadas.

Las guías de AHA/ACC 2019 [19], SIGN 2017 [21], ESC 2016 [23] para prevención cardiovascular no establecen recomendaciones específicas de monitoreo de lípidos previo al inicio o durante el tratamiento con estatinas.

NICE [20] recomienda, en prevención primaria, realizar una determinación de laboratorio antes de iniciar el tratamiento con estatinas y una segunda determinación a los 3 meses. En caso de no lograr un descenso de al menos un 40% del colesterol no HDL recomiendan incrementar la dosis de estatinas en personas con alto RCV.

Por su parte la guía ESC/EAS de manejo de lípidos 2019 [27] recomienda evaluar anualmente que se haya alcanzado o se mantenga el LDL en la meta deseada (recomendación de expertos), aunque declaran que no se ha dilucidado si realizar monitoreos periódicos de laboratorio mejora la adherencia al tratamiento.

USPS Task Force en su versión del año 2016 (actualmente en proceso de actualización, sin fecha de finalización) considera la determinación del perfil lipídico y estimación del RCVG en personas con ECV establecida, a partir de los 40 años, para identificar a aquellos que se beneficiarían con el uso de estatinas, aunque señala las limitaciones que presentan los distintos calculadores y agrega que la estimación del riesgo tiene que considerarse el punto de partida para discutir en



la consulta los beneficios y los riesgos de las estatinas aplicando el modelo de decisiones compartidas [30].

Respecto a la posibilidad de brindar tratamiento con estatinas sin un monitoreo estrecho de laboratorio, el estudio HOPE-3 fue un ECA pragmático, doble ciego, que incluyó 12.705 personas sin ECV previa y con RCVG intermedio [133]. Los participantes fueron mayores de 55 años de sexo masculino o mayores de 65 años de sexo femenino, con al menos un factor de riesgo adicional: relación cadera-cintura elevada, historia de HDL bajo, tabaquismo, alteraciones de la glucemia, historia de enfermedad cardiovascular prematura o disfunción renal leve. Los participantes del estudio fueron aleatorizados a recibir rosuvastatina 10 mg o placebo. Luego de una media de seguimiento de 5,6 años el tratamiento con estatinas redujo el punto final primario combinado que incluía mortalidad y ECVM HR 0,76 (IC95% 0,64 a 0,91; p=0,002) y varios de los componentes de este punto final: IAM HR 0,65 (IC95% 0,44 a 0,94), ACV HR 0,7 (IC95% 0,52 a 0,95), la necesidad de revascularización HR 0,68 (IC95% 0,48 a 0,95), como así también la necesidad de hospitalizaciones de causa cardiovascular HR 0,75 (IC95% 0,64 a 0,88; p<0,001).

Los participantes del estudio pasaron por una fase de 4 semanas de "run-in" para evaluar tolerancia a los tratamientos del estudio, con determinaciones de laboratorio; si bien el protocolo no lo aclara, es probable que esto se haya debido a que una de las ramas del ECA utilizaba tratamiento antihipertensivo con diuréticos tiazídicos (y dentro del laboratorio realizado se evaluó función renal e ionograma) [134,135]. Además, durante el seguimiento se les realizó monitoreo de laboratorio a un 10-20% de los participantes, para cuantificar el efecto del tratamiento con estatinas. No hubo diferencias en los EAserios entre los grupos. De este estudio se desprende que el tratamiento con estatinas sin un monitoreo periódico y sistemático de laboratorio sea considerado seguro y eficaz, al tiempo que simplifica el seguimiento.

En la misma línea, el estudio HOPE-4 [136] se propuso valorar la factibilidad de que trabajadores comunitarios de salud no médicos, asistidos en forma remota mediante telemedicina, dispensen tratamiento antihipertensivo e hipolipemiantes a personas de poblaciones rurales con barreras para el acceso a los servicios de salud. Este ensayo tuvo una duración más breve, por lo que no evaluó puntos finales considerados "duros". Sin embargo, luego de un año de seguimiento, las personas en el grupo intervención disminuyeron sus valores de PAS y LDL, en forma estadísticamente significativa. Además, no se desarrollaron EA clínicamente relevantes.

Estos datos sugieren que, en contextos donde no sea factible el acceso a pruebas de laboratorio, la terapia con estatinas a dosis fijas es segura. Aún más, esta intervención podría ser dispensada por personal no médico siguiendo un protocolo, lo que permite derribar las barreras de acceso.



Respecto a las modificaciones del perfil lipídico en personas jóvenes a lo largo del tiempo, pocos estudios lo han evaluado. Así, uno derivado de la cohorte de Framingham valoró el cambio bianual de los valores de CT: en el grupo de menores de 45 años esta modificación fue de $4,4 \pm 6,9$ mg/dL en participantes de sexo masculino y $7,5 \pm 7,2$ mg/dL en participantes de sexo femenino [137].

Otro estudio realizado entre militares españoles encontró que luego de 15 años de seguimiento, el CT se incrementó en promedio 68 mg/dL, el LDL lo hizo en 58 mg/dL y el HDL tendió a disminuir levemente en -5,2 mg/dL [138].

Tradicionalmente se ha recomendado realizar ayunos de 8 a 12 horas antes de las determinaciones de triglicéridos, colesterol y sus subfracciones en sangre. En la última década han surgido estudios observacionales que mostraron que las diferencias entre los valores obtenidos en ayunas y aquellos observados entre 1 y 6 horas luego de una comida habitual son pequeños [139,140]. Además, la realización de ayuno prolongado puede dificultar la realización de esta prueba. Debido a la evidencia surgida en el año 2016 la Sociedad Europea de Aterosclerosis y la Federación Europea de Química Clínica y Medicina de Laboratorio publicaron un posicionamiento avalando el empleo generalizado de determinaciones lipídicas sin necesidad de ayuno [141]. Así, en base a los estudios analizados estimaron que las determinaciones de lípidos en sangre entre 1 y 6 horas luego de una comida habitual suponen un incremento de 26 mg/dL en el valor de TG, una disminución de 8 mg/dL en los valores de CT, LDL y colesterol no HDL, y un incremento de 8 mg/dL en los valores de remanentes de colesterol. Por otra parte, el ayuno no impacta en las determinaciones de HDL, APOA1, APO B y lipoproteína a. En este posicionamiento recomiendan el empleo de determinaciones sin ayuno para incrementar la adherencia a su realización, y reservar las pruebas en ayuno para personas con dosaje de TG por encima de 440 mg/dL. Además, sugieren modificar el punto de corte de TG anormales de 150 mg/dL (para determinaciones en ayunas) por 175 mg/dL (para determinaciones sin ayunas); sin cambios en las restantes fracciones de colesterol.



Anexo 5a. Participación y preferencias de la población destinataria.

Para tener en cuenta la perspectiva y preferencias de la población en relación con la prevención cardiovascular, se realizó una búsqueda específica, análisis y síntesis de evidencia. En la búsqueda también se encontraron estudios sobre adherencia al tratamiento y actitudes del equipo de salud que resultaron de interés y también se incluyeron en la síntesis que se presenta a continuación.

Preferencias de la población, adherencia y actitudes de los médicos del PNA

ESTATINAS

En prevención cardiovascular, mayor número de personas estarían dispuestas a tomar una medicación diaria si les prolonga la vida libre de eventos CV por 8 o más meses, o cuando produzca una reducción absoluta del riesgo de desarrollar ECV de al menos 3% a 5 años o cuando se necesite tratar a 30 o menos personas durante 5 años para evitar un evento CV. Albarqouni y col. (2017) revisaron sistemáticamente la evidencia con respecto a la reducción mínima aceptable del riesgo de evento cardiovascular por la que las personas sienten que se justificaría tomar un medicamento diariamente (ej. antihipertensivos, estatinas) [142]. Los estudios fueron elegibles si evaluaron cuantitativamente un beneficio mínimo aceptable, en valores absolutos, de una enfermedad cardiovascular y requirió que los participantes eligieran si considerarían tomar la medicación.

De 341 estudios examinados, se incluyeron 22 (n=17.751) con fechas de publicación entre 1995 y 2014: 6 estudiaron prolongación de vida, 12 estudiaron RRA y NNT=14 como medidas de reducción del riesgo comunicadas por los participantes.

En estudios enmarcados en prolongación de vida, 39% a 54% (promedio: 48%) de los participantes, consideraría tomar una medicación si prolonga la vida hasta 8 meses y 56% a 73% (promedio: 64%) si prolonga la vida por 8 o más meses. En estudios enmarcados en RRA, 42% a 72% (promedio: 54%) de los participantes consideraría tomar un medicamento si reduce su riesgo de ECV a los 5 años en <3% y 50% a 89% (promedio: 77%) consideraría tomar un medicamento si reduce el riesgo de ECV a los 5 años en ≥3%. En estudios enmarcados en NNT durante 5 años, 31% a 81% (promedio: 60%) de los participantes consideraría tomar un medicamento con un NNT>30 y 46% a 87% (promedio: 71%) con un NNT ≤30.

La valoración de los beneficios y daños de las estatinas por parte de la población en contextos muy dispares, sería alta para evitar ACV e IAM graves. Una importancia intermedia presentan la injuria hepática y el aumento de incidencia de diabetes, importando poco las mialgias y las náuseas. Una encuesta de preferencias publicada en 2018 (n=220) utilizó la escala mejor/peor aplicando el diseño de bloques incompletos balanceados para evaluar las preferencias de la población



en relación con 13 desenlaces clínicos relacionados con las estatinas, en Suiza y Etiopía [143]. Los participantes presentaron una media de edad de 52,9 (DE 0,6), media de años de educación 6,55 (DE 0,6) en Etiopía y de 13,1 (DE 0,4) en Suiza. Seleccionaron los resultados más y menos preocupantes para cada escenario planteado. El diseño arrojó 34.320 comparaciones pareadas y 2.860 respuestas pareadas como unidad de análisis, que se analizaron utilizando un modelo de logit y área bajo la curva (ABC) en una escala de 0 a 1.

Hubo una alta consistencia interna de las respuestas y una cantidad mínima de error de medición en ambas encuestas. El ACV grave fue el resultado más preocupante con una preferencia de techo de 1 (en escala de utilidad de 0 a 1), seguido del IAM grave 0,913 (IC95% 0,889 a 0,943) y el cáncer 0,846 (IC95% 0,829 a 0,855); mientras que la miopatía 0,23 (IC95% 0,228 a 0,238), el abandono del tratamiento 0,09 (IC95% 0,023 a 0,123) y náuseas/dolor de cabeza 0,06 (IC95% 0,034 a 0,094) fueron resultados poco preocupantes. La incidencia de diabetes y la injuria hepática fueron preocupaciones intermedias 0,47 (IC95% 0,452 a 0,501) y 0,431 (IC95% 0,345 a 0,475) respectivamente. Las preferencias fueron similares entre Etiopía y Suiza con intervalos de confianza superpuestos y una correlación de concordancia de 0,97 (IC95% 0,9 a 0,99).

ADHERENCIA A ESTATINAS

Predictores de baja adherencia a estatinas serían: ser menor de 50 años o tener 70 o más años, sexo femenino o tener bajos ingresos económicos. La mejor adherencia la presentan quienes ya sufrieron ECV, como también ante diagnóstico de HTA o diabetes, edad media entre 50 a 69 años, altos ingresos económicos, sexo masculino, como así las determinaciones más frecuentes del colesterol y el bajo costo de bolsillo. Una RS-MA sobre predictores de baja adherencia a estatinas publicada en 2010 (22 cohortes) identificó que la edad presentó una curva en U con la adherencia; las personas de 70 o más años y las menores de 50 años tuvieron menor adherencia que las de mediana edad entre 50 y 69 años [144]. Las personas de sexo femenino y aquellas con ingresos más bajos tenían más probabilidades de no ser adherentes que aquellas de sexo masculino (probabilidades de incumplimiento 1,07; IC95% 1,04 a 1,11) y quienes referían ingresos más altos (probabilidades de incumplimiento 1,18 IC95% 1,10 a 1,28), respectivamente. La historia de ECV predijo una mejor adherencia a las estatinas (probabilidades de incumplimiento 0,68 IC95% 0,66 a 0,78). Del mismo modo, el diagnóstico de HTA o diabetes se asoció con una mejor adherencia. Aunque hubo muy pocos estudios para la agrupación, el aumento de las determinaciones de lípidos en sangre y el menor costo de bolsillo parecían estar asociados con una mejor adherencia. Hubo heterogeneidad entre estudios (I² rango: 68,7 a 96,3%).



ACTITUDES DE PROFESIONALES DE LA MEDICINA

Profesionales de la medicina del PNA reconocen un efecto importante de reducción de eventos CV con las estatinas de alta intensidad, discuten con los pacientes acerca de la miopatía como EA ante la prescripción en prevención primaria y tienen en cuenta las preferencias de los pacientes. La Guía de tratamiento de la hipercolesterolemia del ACC/AHA de 2013 amplió la población elegible para el tratamiento con estatinas en prevención primaria, aunque la adopción de estas pautas ha sido modesta. Clough y col. realizaron una encuesta a 164 profesionales del PNA de Carolina del Norte en 2017, sobre sus creencias y enfoques para discutir con sus pacientes el uso y el inicio de estatinas en prevención primaria, prescripto por ellos, durante 2014-2015, a población elegible que no las estuvieran recibiendo. Resultados: 72 (43,9%) completaron la encuesta [145]. La mediana de la estimación de los encuestados de cuál es la RRR de desarrollar ECV que aportan las estatinas de moderada y alta intensidad fue de 25% (RIC 15% a 30%) y del 45% (RIC 25% a 50%), respectivamente. Una minoría (27,8%) creía que las estatinas causaban diabetes, y solo el 16,7% informó que siempre o muy a menudo lo discutía con sus pacientes. La mayoría (97,2%) creían que las estatinas causan miopatía y el 72,3% informaron que siempre o muy a menudo discutían este aspecto en la consulta. La mayoría (77,7%) informaron que siempre / muy a menudo usaban la calculadora de RCVG a 10 años para guiar las decisiones, el 59,8% informó que en la mayoría de los casos las recetas estaban influenciadas por otros factores de riesgo clínico y el 43,1% que las preferencias de sus pacientes modificaron la prescripción. De 6.172 pacientes elegibles de los encuestados, el 22,3% recibió una receta para una estatina de intensidad moderada o alta. Después del ajuste para las características del paciente/proveedor, sólo una menor dependencia de los factores de riesgo, más allá del RCVG estimado, se asoció con una probabilidad moderada y mayor de prescripción de estatinas (OR 1,12 IC95% 1,03 a 1,23).

Aunque las creencias y los enfoques para las discusiones sobre las estatinas varían entre profesionales del PNA, las tasas de prescripción son bajas y están mínimamente asociadas con esas creencias. Los autores concluyen que estos resultados destacan la complejidad de aumentar la prescripción de estatinas en prevención primaria y sugieren que se necesitan esfuerzos más allá de influir en las creencias y la motivación de profesionales, particularmente dada la frecuencia con la que las preferencias de sus pacientes, según reportan, entran en conflicto con sus recomendaciones.

LA COMUNICACIÓN DEL RCVG COMO PARTE DE LA PREVENCIÓN PRIMARIA

Los usuarios del sistema de salud encontraron de utilidad, los calculadores de RCVG que combinaban el color (rojo, amarillo, verde), aspectos comparativos (edad, sexo, tabaquismo), el efecto del cambio de comportamiento sobre la reducción del riesgo o la comparación con una persona mayor sana. El cálculo



de riesgo a 5 años sería preferido por ser más cercano que 10. En Australia, las organizaciones de salud han promovido la estimación del RCVG, lo que planteó la necesidad de formatos estandarizados adecuados para la comunicación de riesgos [146]. Se realizaron tres grupos focales con usuarios de servicios de salud y tres con médicos/cas de cabecera, en los que participaron 19 usuarios y 18 profesionales. Evaluaron dieciséis formatos de representación de riesgos, incluyendo declaraciones, íconos, formatos gráficos, solos o en combinación, y con uso variable de colores. Todos representaron el mismo riesgo, esto es, el riesgo absoluto para una mujer de 55 años: 16% de riesgo de ECV en cinco años. Se exploraron las preferencias para la estimación del RCVG a 5 o 10 años. Tanto población usuaria como profesionales tenían opiniones similares sobre qué formatos se comprendían más fácilmente y cuáles transmitían 16% de riesgo como riesgo alto. Una simple suma de preferencias dio como mejores opciones a dos formatos de gráficos (termómetros, barras verticales), y un formato de declaración. El uso del color para distinguir el riesgo (rojo, amarillo, verde) y la información comparativa (edad, sexo, tabaquismo) fueron elementos importantes. Los usuarios del sistema encontraron formatos que combinaban información útil, como el color, el efecto del cambio de comportamiento sobre el riesgo o la comparación con una persona mayor sana. Los/as profesionales prefirieron formatos que les ayudaron a relacionar la información sobre el RCVG a sus pacientes, y podrían usarse para motivar a hacer un cambio de comportamiento. En general, las personas de todos los grupos consideraron que la estimación del RCVG a 5 años era preferible a una estimación a 10 años. A ambos grupos les gustó la opción de combinar formatos y adaptar la información de riesgo para reflejar el riesgo de un individuo específico, para maximizar la comprensión y proporcionar una buena base para la discusión.

El uso de un calculador podría generar mayor satisfacción y participación, así como menor arrepentimiento en la decisión por parte de los pacientes. Un ECA pragmático en cluster realizado en Alemania (2008), aleatorizó a 44 profesionales de la medicina que reclutaron consecutivamente a 550 personas en quienes se midieron los niveles de colesterol y 47 profesionales en el control, de manera similar, reclutaron 582 personas. 460 participantes (83,6%) del grupo intervención y 466 (80,1%) del grupo control fueron vistos en el seguimiento [147]. Profesionales del grupo intervención asistieron a 2 sesiones interactivas de educación médica continua y recibieron un folleto, un calculador de riesgos en papel y hojas de resumen individuales para entregar a cada persona. Quienes integraban el grupo control asistieron a una sesión sobre un tema alternativo.

Los resultados principales fueron la satisfacción del paciente y la participación después de la primera consulta, cambio en el nivel de RCVG y arrepentimiento de la decisión a los 6 meses de seguimiento.

RESULTADOS: participantes del grupo intervención sintieron mayor nivel de satisfacción con el proceso y el resultado (Escala de participación del paciente, diferencia 0,80; p<0,001). El arrepentimiento en la decisión fue significativamente



menor en el seguimiento (diferencia 3,39; $p=0,02$). El RCV disminuyó en ambos grupos sin una diferencia significativa entre ellos.

La proporción de personas elegibles para uso de estatinas que alcanzan niveles de NNT por los que aceptarían tomar un medicamento diario, disminuyó a medida que las GPC ampliaron en el tiempo la prescripción hacia grupos de menor RCV.

La proporción de personas elegibles para estatinas aumentó según las GPC ESC/EAS [27] de aproximadamente el 8% en 1987 al 61% en 2016; los costos asociados aumentaron de 13.9 millones de euros a 107.1 millones de euros anuales [148]. El NNT para aquellos con menor riesgo para los que cada guía recomendaba tratamiento aumentó de 40 a 400. Para 2016, el NNT de personas de bajo riesgo fue 400 en comparación con ≤ 25 en personas de muy alto riesgo. La proporción de personas elegibles para uso de estatinas que alcanzan niveles de NNT por los que aceptarían tomar un medicamento diario, cayó a medida que las GPC cambiaron con el tiempo.

Anexo 5b. Estimación de costos para el uso de estatinas en prevención primaria en Argentina.

Con el fin de contar con un valor de referencia que permita dimensionar la magnitud del monto adicional que representaría la compra de rosuvastatina para prevenir un primer evento cardiovascular en población de 40 y más años con cobertura pública exclusiva que presenten RCVG igual o mayor al 10% a 10 años, acorde a las recomendaciones de la presente GPC, se realizó una estimación de costos, considerando el gasto directo en la adquisición del tratamiento. Para la estimación se tuvieron en cuenta algunas premisas en relación con la población, con el riesgo de desarrollar ECV y con el tratamiento preventivo correspondiente.

1. Población

La población potencialmente sujeta a tratamiento considerada para el período 2020 – 2025 surge de estimar el número de personas con cobertura de salud pública exclusiva que presentaría las condiciones para recibir rosuvastatina preventivamente (prevención primaria). Para la estimación se tuvieron en cuenta:

- Las proyecciones de población para el total del país, por sexo y grupos quinquenales de edad, basadas en los resultados del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censo [149].
- Los datos de población con cobertura de salud pública exclusiva por sexo, elaborados por el INDEC en base al Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010 y el Ministerio de Salud de la Nación [150].
- La población de 40 y más años, considerando que, en promedio, el 80% del total no presenta eventos CV previos.



2. *Criterios de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular*

La OMS realizó estimaciones del riesgo de padecer ECV a 10 años en población de 40 años y más de cada uno de sus países miembro, agrupados en subregiones según el estrato de mortalidad (basado en el Informe sobre la salud en el mundo 2002), que publica en anexos de su guía "Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Directrices para la evaluación y el manejo del riesgo cardiovascular" [151]. En dicha Guía, la Argentina se encuentra clasificada en la subregión B, junto a Antigua y Barbuda, Bahamas, Barbados, Belice, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominica, República Dominicana, El Salvador, Granada, Guyana, Honduras, Jamaica, México, Panamá, Paraguay, San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía, San Vicente y Las Granadinas, Suriname, Trinidad and Tobago, Uruguay y Venezuela. Para cada subregión, presenta el porcentaje de población incluida en cada estrato de RCV, según edad y sexo.

En base a estos datos, se calculó la población argentina de 40 y más años que presentaría un RCVG igual o mayor a 10%.

Criterios de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular por edad y sexo.

Sexo	Rango etario	Categoría de riesgo	Total
Varón	40-49	10-19,9%	2%
		20-29,9%	1%
		30-39,9%	0%
		>= 40%	0%
	50-59	10-19,9%	13%
		20-29,9%	5%
		30-39,9%	2%
		>= 40%	3%
	60-69	10-19,9%	30%
		20-29,9%	11%
		30-39,9%	8%
		>= 40%	11%
	70-más	10-19,9%	38%
		20-29,9%	22%
		30-39,9%	9%
		>= 40%	14%



Sexo	Rango etario	Categoría de riesgo	Total
Mujer	40-49	10-19,9%	2%
		20-29,9%	0%
		30-39,9%	0%
		>= 40%	0%
	50-59	10-19,9%	7%
		20-29,9%	3%
		30-39,9%	1%
		>= 40%	3%
	60-69	10-19,9%	20%
		20-29,9%	7%
		30-39,9%	6%
		>= 40%	7%
	70-más	10-19,9%	36%
		20-29,9%	21%
		30-39,9%	9%
		>= 40%	16%

Fuente: Extraído de OMS (2007). Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization.

3. Tratamiento preventivo con estatina

En el tratamiento preventivo se consideró la rosuvastatina por ser la estatina incluida en el listado de medicamentos esenciales del Programa REMEDIAR, a una dosis diaria por persona de 10 mg/día (intensidad MODERADA), según recomienda esta GPC.

El precio estimado por dosis diaria fue informado por el Programa REMEDIAR y al momento de la presente estimación ascendía a 3,15 AR\$. En el presente documento se considera además el tipo de cambio vigente al momento de la estimación, 86,5 AR\$/USD.

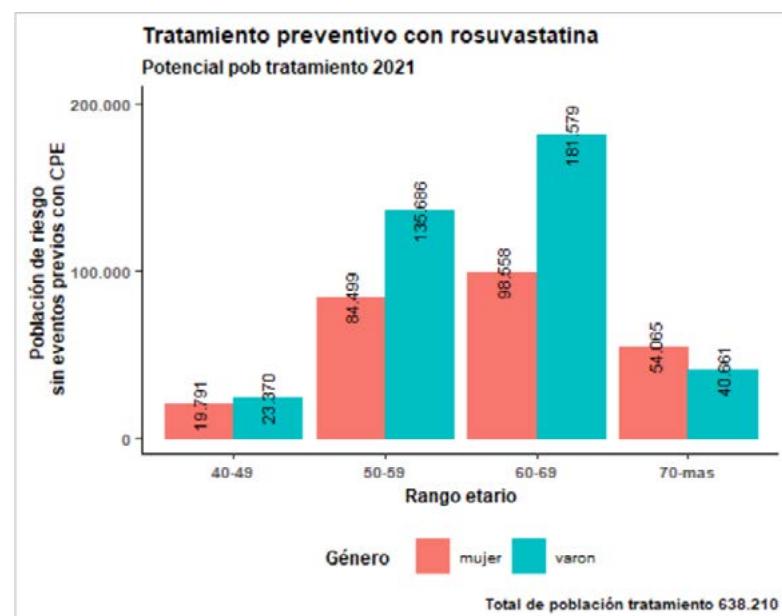
Costo anual estimado del tratamiento preventivo con rosuvastatina

En función de lo expuesto anteriormente, a partir de los criterios de riesgo sugeridos por OMS y el porcentaje de población con Cobertura Pública Exclusiva, 638.210 personas deberían recibir tratamiento con rosuvastatina en 2021.

En base al valor de referencia en pesos del tratamiento (3,15 AR\$ por día por persona) informado por el Programa Remediar y a la conversión según tipo de cambio oficial al momento de la estimación (86,5 AR\$/USD), el monto anual estimado del tratamiento por persona asciende a USD 13,29. Por todo esto, el costo



económico anual de la adquisición de rosuvastatina para el tratamiento preventivo de la enfermedad cardiovascular (si la totalidad de la población destinataria la recibiera) ascendería en 2021 a USD 8,5 millones.



Costo económico anual de la adquisición de rosuvastatina para el tratamiento preventivo de la enfermedad cardiovascular. Escenarios por año 2020 - 2025 desagregados por género y rango etario

Género	Rango etario	Riesgo OMS	CPE	Población sin eventos previos con riesgo según criterio OMS y CPE					
				2020	2021	2022	2023	2024	2025
mujer	40-49	2%	33%	19.402	19.791	20.119	20.390	20.615	20.800
mujer	50-59	14%	32%	83.320	84.499	85.883	87.502	89.397	91.592
mujer	60-69	41%	16%	97.249	98.558	99.836	101.072	102.246	103.346
mujer	70-más	82%	4%	52.666	54.065	55.501	56.965	58.456	59.968
varón	40-49	3%	35%	22.878	23.370	23.790	24.146	24.447	24.700
varón	50-59	23%	35%	133.606	135.686	138.108	140.938	144.234	148.031
varón	60-69	60%	22%	179.037	181.579	184.101	186.575	188.961	191.257
varón	70-más	83%	4%	39.472	40.661	41.876	43.110	44.363	45.627
Cantidad de personas				627.629	638.210	649.214	660.699	672.719	685.321
Monto tratamiento preventivo (USD)				8.342.389	8.483.032	8.629.287	8.781.952	8.941.721	9.109.219



Anexo 6. Elaboración de las Recomendaciones.

Es importante resaltar que tanto las personas potenciales usuarias como las destinatarias nunca deberían ver las recomendaciones como obligación. Incluso las recomendaciones fuertes basadas en evidencia de alta calidad no se aplicarán a todas las personas ni en todas las circunstancias [10].

Marco de traspaso de la Evidencia a la Recomendación (EtD)

Las recomendaciones se elaboran como respuesta a las preguntas clínicas a partir del perfil de evidencia y tabla SoF conforme a un marco de traspaso de la evidencia a la decisión del inglés “Evidence to Decision” (EtD), es decir, la recomendación. Dicho marco, es una herramienta que tiene por objetivo facilitar el proceso de traspaso de la evidencia y se construyó a partir de las opiniones del panel acerca de cada intervención a evaluar según los criterios GRADE seleccionados: balance entre beneficios y riesgos, aceptabilidad/valores y preferencias de la población destinataria, uso de recursos y factibilidad de implementación. Todo ello define la dirección y la fuerza de la recomendación [10].

Así, la interrelación del conocimiento de la situación nacional aportados por el Programa Nacional, la mirada de terreno brindada por el panel federal de implementación que convoca a todos los referentes provinciales relacionados con el tema de la guía; la existencia y análisis de los patrones de uso del listado de fármacos esenciales en cuanto a la provisión de medicamentos gratuitos a nivel nacional (Programa REMEDIAR); el análisis de costos realizado para la provisión de estatinas en prevención primaria; la experiencia en implementación de GPC de la DNAIENT en el país (GPC de DM2 2008, tratamiento de la adicción al tabaco 2008/2011/2020; y las GPC sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Obesidad 2013, EPOC 2015, HTA 2019, etc.); y el análisis de preferencias y valores de la población destinataria en cuanto a la prevención cardiovascular, se cuentan entre los componentes más relevantes a señalar que contribuyeron a enriquecer y soportar la discusión en el proceso de construcción de las recomendaciones.

El sistema GRADE propone marcos flexibles con el propósito de ayudar a los paneles a moverse de la evidencia a las recomendaciones. La intención es: informar los juicios del panel acerca de los pros y contras de cada intervención, asegurar que los factores importantes que determinan una recomendación (criterios) se toman en consideración, proporcionar un resumen conciso de la mejor evidencia disponible, ayudar a la estructura de discusión e identificar razones de desacuerdo; para dar transparencia al proceso [10].

Las recomendaciones fueron redactadas de modo conciso con suficiente detalle de la acción a seguir. A su vez, se tuvo presente la secuencia clara entre las mismas, evitando ambigüedades o contradicciones para ser valoradas formalmente por el panel.



La recomendación final es un consenso basado en los juicios de los miembros del panel, informados por la evidencia, su experticia y experiencia. Para cada intervención evaluada se explicitan las consideraciones y conclusiones del panel.

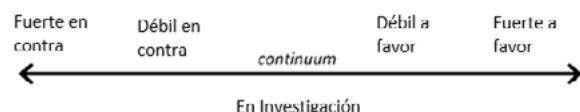
Calidad de la Evidencia y Fuerza de la Recomendación

La **calidad de la evidencia** indica hasta qué punto podemos confiar en que el estimador del efecto es correcto, **y la fuerza de una recomendación** significa hasta qué punto podemos confiar en que poner en práctica una recomendación conlleva más beneficios que riesgos.

La **fuerza (o grado) de las recomendaciones**, resultará de consideraciones acerca de la evaluación de 5 criterios seleccionados: la calidad global de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, la aceptabilidad, así como la consideración de los costos (utilización de recursos) y la factibilidad de implementación. Si bien se trata de un continuo, se expresa con terminología categórica: recomendación fuerte a favor (hazlo), recomendación condicional a favor (probablemente hazlo), recomendación fuerte en contra (no lo hagas), recomendación condicional en contra (probablemente no lo hagas) (**Figura A. 3**).

Figura A. 3. Grado de las recomendaciones a favor o en contra.

Fuerza de la recomendación en un continuo: terminología categórica



El sistema GRADE permite calificar de forma independiente la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación ya que no sólo la calidad de la evidencia incide en la fuerza de una recomendación. Los desarrolladores de guías pueden querer agregar o eliminar criterios que son o no importantes para considerar. Entonces, las recomendaciones FUERTES son aquellas que cumplen con las siguientes condiciones:

- C1: juicio sobre la certeza (calidad global) de la evidencia para desenlaces críticos.
- C2: estimación del balance positivo entre los beneficios para las personas que traerá aplicar la recomendación y los riesgos con los que puede asociarse.
- C3: estimación de que la recomendación será aceptable para las personas a las cuales se aplicará.
- C4: estimación de que el beneficio neto esperado de aplicar la recomendación justifica la utilización de los recursos que conlleva.
- C5: estimación de la factibilidad de implementación.



Tabla A.6. Definición y alcance de las recomendaciones fuertes y condicionales [10]

Grado de la R	Beneficio/ Riesgo/ costos	Implicancias para la práctica clínica	Implicancias para los pacientes	Implicancias para la salud pública
Fuerte Recomendación.	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos es claramente favorable.	La recomendación se aplica a la mayoría de las personas.	La mayoría de las personas querrían recibir la intervención y sólo una minoría no querría.	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.
Condicional/ sugiere	El balance beneficio/riesgo y de uso de recursos tienen un margen estrecho.	La mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad. Ayudar a las personas a tomar una decisión consistente con sus valores	La mayoría de las personas querrían recibir la intervención, pero muchas no lo querrían.	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados.

Valoración de los criterios por el panel interdisciplinario de consenso

Se constituyó un panel interdisciplinario de consenso conformado por 26 profesionales del equipo de salud (77% sexo masculino), de distintas profesiones, especialidades y regiones del país. El 7 de julio de 2020 se realizó una primera reunión por medios virtuales durante la cual se presentaron los alcances de la GPC, el proceso metodológico, las PC, se completaron las declaraciones de potenciales conflictos de intereses y se propuso la metodología de trabajo conjunto. Durante el encuentro el panel priorizó las PC en función de su relevancia y ponderó los desenlaces/resultados (outcomes) a fin de seleccionar los importantes y críticos. A su vez tuvieron la oportunidad de proponer nuevas PC y nuevos outcomes. Todas las preguntas clínicas propuestas por el EE fueron consideradas relevantes y se estableció la importancia de cada desenlace (**Tabla A.7.**). El equipo elaborador procesó las declaraciones de conflictos de intereses.

**Tabla A.7. Valoración de desenlaces/resultados**

Desenlaces/resultados	Puntaje
Mortalidad por todas las causas y mortalidad CV	9
Evento cardiovascular mayor (ECVM)	8
Accidente cerebro vascular (ACV)	8
Infarto agudo de miocardio (IAM)	8
Enfermedad coronaria (angina inestable, necesidad de revascularización)	7
% de descenso del colesterol total (CT)	5
Calidad de vida relacionada con la salud	8
% de descenso/valor alcanzado del LDL (proximidad de ECVM)	6
EA serios de las estatinas: nuevo diagnóstico de diabetes, incidencia de cáncer	8
EA serios de las estatinas: hepatopatía, afectación de la función renal	7
EA no serios de los hipolipemiantes: Rabdomiolisis (#)	6
EA no serios de los hipolipemiantes: mialgias, aumento de transaminasas hepáticas, síntomas gastrointestinales, otros	4
EA serios de la aspirina: ACV hemorrágico	9
EA serios de la aspirina: sangrado mayor extracranial	7
Respuesta al tratamiento/Modificaciones en el esquema terapéutico	6
Rastreo de dislipidemias	6

(#) GRADE acepta que ante eventos adversos severos pero infrecuentes, admite que no sean considerados como críticos.



La metodología de trabajo propuesta consistió en un intercambio a distancia a través del cual el panel ponderó los 5 criterios y una segunda reunión al final del proceso para el consenso definitivo de la fuerza y dirección de las recomendaciones.

La valoración de los 5 criterios fue realizada por cada miembro del panel en forma ciega a la respuesta de sus pares siguiendo la modalidad Delphi-RAND. La información producida por el EE fue compartida con el panel a través de formularios electrónicos (formulario de Google®) con opción de respuesta dicotómica o múltiple con escala de Likert. Cada formulario incluyó las PC junto con la síntesis de evidencia y las tablas SoF para cada una de las intervenciones evaluadas y el enunciado de los criterios a valorar. Se consideró que se alcanzaba consenso positivo en cada CRITERIO si al menos un 75% del panel respondía "SI" o "probablemente SI"; y se alcanzaba consenso negativo si al menos un 75% del panel respondía "NO" o "probablemente NO". En todos los casos era obligatorio justificar la respuesta. Además, podían aportar RS-MA para el período de búsqueda acordado, que considerasen omitidas por parte del EE o para fundamentar en caso de disenso.

Posteriormente, a partir de la valoración de los criterios GRADE por parte del panel para cada una de las intervenciones evaluadas de construyeron los marcos de traspaso y se formularon las recomendaciones finales cuya fuerza y dirección, así como su apropiabilidad, fueron validadas en la segunda y última reunión plenaria con el panel realizada por medios virtuales el 28 de mayo de 2021, utilizando también formularios de Google®. Para la fuerza y dirección cada miembro del panel en forma ciega a la respuesta de sus pares debía responder de manera dicotómica ACUERDA: si/no. Respecto a la apropiabilidad, el panel reflexionó, en forma individual, sobre las ventajas y desventajas que tendría incluir cada una de esas recomendaciones, puntuando del 1 al 9, en relación con lo apropiado de incluir la recomendación en la guía: 1. Absolutamente NO apropiado, 2. NO apropiado, 3. Probablemente NO apropiado, 4. No estoy seguro, pero creo que NO, 5. Me da igual, 6. No estoy seguro, pero creo que Sí, 7. Probablemente SI apropiado, 8. SI apropiado y 9. Absolutamente SI apropiado. De este balance, surgió la ponderación final. El punto de corte se determinó por mediana y RIC. Si la mediana es mayor o igual a 7 y el RIC se encuentran entre 6 y 9 se llegó a consenso positivo y es apropiado incluir esa recomendación en la guía. Si la mediana es menor o igual a 3 y el RIC se encuentran entre 1 y 4: se llegó a consenso negativo y NO es apropiado incluir esa recomendación en la guía por lo que SE EXCLUYE. Si no se cumplen los criterios anteriores: el panel se mantuvo neutral por lo que debe ser valorada en un plenario. La mayoría de las recomendaciones condicionales fueron reconocidas como importantes para ser parte de la presente GPC excepto la recomendación preliminar 21 que debió discutirse en un plenario. Como resultado del plenario se formularon dos nuevas recomendaciones como propuesta para reemplazar a la recomendación 21 que fueron valoradas posteriormente por el panel, a través de un nuevo formulario. Se alcanzó consenso para la nueva propuesta por amplia mayoría, alcanzando un total de 25 recomendaciones formuladas.



DE LAS 25 RECOMENDACIONES EMITIDAS, 9 CONCLUYERON COMO FUERTES y 16 COMO CONDICIONALES.

Recomendaciones claves

Se invitó a los referentes de los programas provinciales de enfermedades cardiovasculares de ENT a valorar por vía electrónica, usando la técnica Delphi-RAND las recomendaciones según su relevancia y la factibilidad de ser implementadas, durante el mes de julio 2021, a fin de seleccionar las recomendaciones CLAVES. Participaron todas las jurisdicciones, es decir, las 23 provincias y la CABA, por vía electrónica durante junio de 2021. Así las recomendaciones CLAVES son aquellas recomendaciones FUERTES que el panel valoró como las más relevantes y las más factibles de ser aplicadas en las diferentes jurisdicciones del país. Las mismas guiarán el proceso de implementación y se señalan con un asterisco en la tabla de recomendaciones.

ANEXO 7. REVISIÓN EXTERNA

Una vez realizado el consenso formal e incorporadas sus conclusiones al documento, es necesario someter la guía a evaluación externa para garantizar la rigurosidad del proceso y contribuir a incrementar la legitimidad y credibilidad de esta.

La guía fue revisada por una médica y un médico, líderes de opinión con reconocimiento en nuestro medio: Ana Aymat Rodríguez y Ariel Dogliotti, para realizar la revisión externa.

A su vez, La Dirección de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria, durante el proceso de desarrollo brindó apoyo para ajuste de las preguntas clínicas y otros aspectos metodológicos que fueron consensuados. Al finalizar el proceso, tres expertas metodológicas de la Dirección participaron de la revisión externa. Valoraron la tarea realizada y aportaron algunas sugerencias que se transcriben.

1) En los “qué pasa” cuando la evidencia es de calidad MODERADA, a veces colocan “muy probablemente” y a veces “probablemente”. No nos queda claro si esto tiene que ver con la magnitud del efecto, si no es así les sugerimos unificarlo.

Respuesta: Preferimos el “MUY PROBABLEMENTE” ya que algunas personas nos transmiten que “probablemente” impresiona de menor calidad que el “podría” que se utiliza para calidad baja. Se unifica.

2) Les sugerimos rever la valoración global de la calidad de la evidencia para las preguntas sobre estatinas en prevención primaria donde ponen ALTA pero hay desenlaces críticos con calidad MODERADA. Les sugerimos las valoraciones globales como moderadas.

Respuesta: incluiremos una aclaración del manual GRADE (apartado 5.5) que



habitualmente introducimos en nuestras guías:

Nota valoración de la evidencia: respecto a la valoración global de la evidencia si bien la metodología GRADE propone realizar la valoración global acorde a la menor calidad de evidencia alcanzada entre los desenlaces críticos para una determinada intervención, también acepta que “no sería necesario bajar la calidad global, si a lo largo de todos los posibles efectos de la intervención, la recomendación y su fuerza permanecerían iguales. Si hay calidad de evidencia más alta para algunos desenlaces críticos que apoyen una decisión, entonces no se necesitaría disminuir la calidad de la evidencia por baja confianza en el estimativo del efecto en otros desenlaces críticos que apoyan la misma recomendación”.

Por lo tanto, mantuvimos la valoración como **ALTA**.

La Dra. Ana Aymat Rodríguez y el Dr. Ariel Dogliotti resaltaron el trabajo de elaboración realizado, el detalle de la estrategia para la búsqueda (términos de búsqueda empleados, las fuentes consultadas y el rango de fechas cubierto), y el formato PICO para la pregunta con relación lógica entre las variables consideradas. Acordaron en que la valoración de la calidad se describe de manera crítica y clara y que los métodos para formular las recomendaciones son claros y de fácil lectura para los profesionales.

Asimismo, manifestaron que las recomendaciones abarcan de modo claro los beneficios, así como los potenciales riesgos de las intervenciones y se encuentra una relación entre las recomendaciones y la evidencia presentada que se muestra en cada recomendación y comentario.

A su vez acordaron en que han sido tomados en cuenta los valores y las preferencias de la población destinataria. En un caso se señala que no se describen estudios cualitativos realizados en Argentina. **Respuesta:** nuestra búsqueda de preferencias no arrojó ningún estudio publicado en Argentina. En un caso, se señala que falta la cita bibliográfica de uno de los estudios presentados. **Respuesta:** se agrega.

Respecto a la claridad de la presentación de cada recomendación, concuerdan con que las recomendaciones son claras y presentan un orden coherente entre ellas.

La GPC fue sometida a su vez a revisión pública a través de las páginas web y mensajería de las organizaciones que formaron parte del panel interdisciplinario. Se recibieron siete respuestas.

En las revisiones recibidas, se manifestaron felicitaciones y se destacó la calidad del documento. Los revisores/as expresaron que se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda y para la selección de la evidencia, que la calidad del conjunto de la evidencia con sus fortalezas y limitaciones, así como los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos, encontrando una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las



que se basaron. Manifestaron que al formular las recomendaciones se tuvieron en cuenta tanto los beneficios y riesgos para la salud como las preferencias de la población, aunque en un caso, se consideró que para este último aspecto fue parcial.

A continuación se detallan las observaciones adicionales realizadas con las respectivas respuestas:

Revisor/a 1: el documento está impecable, desde el método de selección de la evidencia y la claridad cómo están comunicados, por otro lado me parece muy bien que esté dirigido a todo el equipo de salud, también me gusta como se abordaron los efectos adversos de estatinas pero solo me llamó la atención la falta de una droga como la pitavastatina, que sirve cuando las otras estatinas generan efectos adversos y este droga está en el consenso argentino de lípidos que fue elaborado por la sociedad argentina lípidos y me gustaría que también esté en este documento.

Respuesta: Agradecemos el reconocimiento. En relación a pitavastatina, si bien encontramos numerosos estudios, incluida una revisión Cochrane 2020, todos los ECA hallados son pequeños ($n < 250$) y, a diferencia de los de otras estatinas, ninguno ha valorado su eficacia en reducción de ECVM o mortalidad, motivo por el que no la incluimos en nuestra GPC. De todos modos, las estatinas son recomendadas como grupo y según su potencia (alta, moderada o baja) y las mencionadas en los comentarios son las más estudiadas a la vez que se referencian a modo de orientación.

Revisor/a 2: me queda la inquietud acerca de la ausencia de screening de las dislipidemias en menores de 40 años (salvo factores de riesgo claros). Queda claro que la evidencia acerca del impacto que podría tener (reducción de los ECVM con tratamiento implementado frente a la detección precoz en población joven) no sería definitiva ni clara aún. La guía aborda la evidencia del impacto del tamizaje y la intervención resultante (tratamiento farmacológico) en la aparición de ECVM y por ello 40 años. Se necesitan más publicaciones y estudios que muestren que frente a la detección precoz de dislipidemias los pacientes adhieren a medidas de prevención primordiales para los demás factores de riesgo que podrían impactar en el futuro desarrollo de ECVM (intervención no sería estatinas sino estilo de vida). A ello apuntamos al menos con la prevención cardiovascular desde la infancia.

Respuesta: Acordamos en que se cuenta con escasa evidencia acerca de los beneficios del rastreo de dislipemia (calidad de evidencia baja-consenso de experto), y más aún en menores de 40 años. También compartimos su postura en cuanto a la importancia de promover estilos de vida saludable en todas las edades. Es por ello que el panel acordó recomendar condicionalmente a favor del rastreo a partir de los 40 años, pero dejando la posibilidad de adelantarla toda vez que el equipo de salud lo considere, ante situaciones particulares. La promoción de estilos de vida saludable se desarrolla con más detalle en otros documentos previamente elaborados por la DNAIENT.



Revisor/a 3:

- Muchos temas se relacionan con otros desarrollados y publicados en GPC anteriores (obesidad, HTA, diabetes mellitus, etc). Sería bueno conectar a través de un link con dichas guías. Ejercicio físico y evidencia en la prevención de factores de riesgo y ECV (Link a GPC de HTA, 2019). La importancia de mantener un peso adecuado como parte del tratamiento no farmacológico en prevención primaria y secundaria (Link a GPC Obesidad). Destacar y enfatizar la importancia de los hábitos saludables en el tratamiento de dislipemia (prevención primaria y secundaria) y sus beneficios en la enfermedad cardiovascular. Completando el valioso aporte y descripción de las recomendaciones de los tratamientos farmacológicos.

Respuesta: Ampliaremos la relación entre todos estos temas en la versión breve. Efectivamente todas las GPC de la DNAIENT se relacionan, por eso la inclusión de las REx (recomendaciones extrapoladas). En la medida de lo posible, procuraremos incluir los links o vincularlos de alguna otra manera.

- Describir la importancia y los beneficios de la alimentación saludable (dieta mediterránea) en prevención primaria y secundaria. Sobre todo porque se relaciona estrechamente en el tratamiento de dislipemia y riesgo cardiovascular. Se podría realizar tabla SoF para describir la evidencia resumida en este tema.
 - a) PREDIMED Study Investigators. N Engl J Med 2013; 368:1279-1290. La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos dio como resultado una reducción del riesgo absoluto de aproximadamente 3 eventos cardiovasculares por 1.000 personas-año, con una reducción del riesgo relativo del 30% entre las personas de alto riesgo que estaban inicialmente libres de enfermedad cardiovascular.
 - b) American Heart Association. The Lyon Diet Heart Study. Available at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4655>. Accessed February 26; 2005. Estudio que mostró los beneficios de la dieta mediterránea en prevención secundaria.

Respuesta: La GPC no incluyó PC sobre beneficios de los planes alimentarios ya que este aspecto es evaluado por la GPC de diagnóstico y tratamiento de la obesidad. No obstante, en la versión abreviada para equipos de salud de esta guía se incluirán aspectos prácticos para implementar las recomendaciones, que desarrollarán la consejería alimentaria.

- Destacar la importancia del enfoque y tratamiento multifactorial en pacientes con factores de riesgo. La intervención intensiva mantenida y dirigida hacia múltiples factores de riesgo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con microalbúminuria reduce el riesgo de eventos macro y microvasculares en un 50%. Este estudio demuestra que la intervención multifactorial (presión arterial, perfil lipídico, microalbúminuria) consigue disminuir las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus tipo 2 más que un tratamiento convencional.

Respuesta: El planteo de esa pregunta clínica resulta muy interesante. Lo tendremos en cuenta para la actualización.



Revisor/a 4:

- Agregar equivalencia de medidas de alcohol en vaso de vino y vaso de cerveza.

Respuesta: Agradecemos la sugerencia. Agregamos las equivalencias.

- Obesidad: sacaría el concepto de IMC ya que como sabemos los deportistas tienen más masa corporal sin tener aumento de grasa visceral y/o corporal, actualmente debemos considerar a la obesidad como un desequilibrio entre la ingesta de alimentos medida en calorías y gasto energético

Respuesta: El IMC es un método de fácil aplicación, se encuentra ampliamente accesible en comparación con otros métodos, es recomendado como las principales GPC internacionales y, si bien acordamos que hay situaciones especiales (como es el caso de deportistas con gran desarrollo de su masa muscular), presenta una especificidad que ronda el 95% y 97% en personas de sexo femenino y masculino, respectivamente, para puntos de corte entre 25 y 30 (Sommer I, Teufer B, Szelag M, Nussbaumer-Streit B, Titscher V, Klerings I, et al. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Jul 29;10(1):12699). Por otra parte los ECA en los que se estudiaron la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas, utilizaron el IMC como uno de los parámetros para describir a la población incluida.

- Alcances y objetivos de la GPC: agregaría el ámbito hospitalario (ej. cesación tabáquica en unidad coronaria); incluiría otros profesionales que trabajan con pacientes como odontólogos, profesores de educación física, y kinesiólogos;

Respuesta: Esta GPC se centra en el manejo de lípidos y la utilidad de la aspirina en prevención cardiovascular en el primer nivel de atención. La GPC nacional de tratamiento de la adicción al tabaco 2021 incluye recomendaciones sobre cesación tabáquica para todo el equipo de salud, incluyendo profesionales de la odontología y farmacia así como recomendaciones para intervenir en el ámbito de internación. Como aplicativo de estas recomendaciones se cuenta con una guía de lectura rápida ¿Cómo ayudar a dejar de fumar a la persona internada? ver <https://bancos.salud.gob.ar/>

- Sobre las recomendaciones extrapoladas sobre consumo de tabaco. A los pacientes no motivados para dejar de fumar se les debe ofrecer tratamiento para reducción de daño con protocolos de cesación más prolongados (6 meses) para reducir el 50 % del consumo y continuar hasta la cesación, en este proceso los pacientes cambian su motivación y logran en un porcentaje la cesación.

Respuesta: La GPC nacional de tratamiento de la adicción al tabaco 2021, recomienda la implementación de la entrevista motivacional en todas las etapas de cambio. A quienes no están listos para dejar de fumar, las preguntas abiertas, la actitud de escucha reflexiva y empática promueven la disposición a dejar de fumar. La misma GPC explicita que no aborda estrategias "de reducción de daño". Respecto a los beneficios en protección cardiovascular sólo se alcanzan con la cesación completa. El tabaquismo no presenta relación lineal con el daño



cardiovascular, sino que a muy baja dosis, o incluso por la sola exposición al humo ambiental de tabaco, aumenta el riesgo (How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010). Por otra parte, las políticas de control del tabaco cumplen un rol destacado en la continua reducción de la prevalencia de consumo de tabaco en el país y se sigue trabajando para lograr su plena implementación.

Anexo 8. Estrategia de implementación, en el marco del modelo de atención de personas con enfermedades crónicas.

La implementación de una GPC supone la puesta en marcha de todo un proceso encaminado a trasladar sus recomendaciones a la práctica para alcanzar el objetivo con el que fueron elaboradas.

Este proceso incluye el diseño de múltiples intervenciones con el objetivo de:

- Aumentar el conocimiento, para que el equipo de salud y la población conozcan las recomendaciones de la GPC.
- Cambiar actitudes, de modo que los integrantes del equipo de salud se convenzan que las recomendaciones propuestas permiten mejorar los estándares de atención.
- Cambiar los hábitos y comportamientos de los profesionales en su práctica, aplicando las recomendaciones de la GPC, teniendo en cuenta además las preferencias de la población destinataria y el impacto económico y administrativo.
- Modificar resultados, es decir, mejorar la calidad de atención y en definitiva la salud de la población con la adopción de las recomendaciones de la GPC.

Además de la difusión través de los referentes provinciales, las sociedades científicas y demás entidades que integraron el panel interdisciplinario, así como las presentaciones en congresos, jornadas y otros eventos, la DNAIENT, conjuntamente con la elaboración de GPC, diseña y lleva adelante una estrategia de implementación tendiente a trasladar sus recomendaciones a la práctica y facilitar la toma de decisiones del equipo de salud. Esta estrategia integra acciones multidimensionales compuestas por:

- Elaboración y disseminación de versiones abreviadas de las GPC.
- Recordatorios.
- Intervenciones mediadas por pacientes.
- Intervenciones económicas.
- Capacitaciones.



Versiones abreviadas

Tienen como propósito, diseminar e implementar GPC, incorporando herramientas prácticas que faciliten la aplicación de las recomendaciones. Para ello integran las recomendaciones de la guía extensa, recomendaciones extrapoladas de otras GPC ya elaboradas que complementan o amplían las primeras; textos explicativos, cuadros, algoritmos y otras herramientas prácticas, para facilitar su implementación.

Dentro de las herramientas desarrolladas para favorecer la implementación de las GPC destaca el “Manual para el abordaje integral en el continuo de cuidados de personas con enfermedades no transmisibles en el primer nivel de atención” (en actualización) que consolida las recomendaciones de todas ellas con la incorporación de herramientas prácticas y la aplicación para dispositivos móviles “Salud-ENT”.

Recordatorios

Como recordatorio se elaboran algoritmos diagnósticos y terapéuticos que pueden imprimirse para tenerlos accesibles en los consultorios de los centros de salud, en la enfermería o, adaptados para la comunidad, en la sala de espera. A su vez, se está trabajando con la Dirección Nacional de Sistemas de Información para incorporar en la historia clínica electrónica recordatorios para promover la aplicación de las recomendaciones fuertes de las GPC y demás documentos desarrollados para facilitar la toma de decisiones en el abordaje de las ENT.

Intervenciones mediadas por pacientes

Se desarrollan materiales gráficos y videos educativos para que la población conozca las intervenciones recomendadas por las guías para prevenir y controlar adecuadamente las ENT y puedan solicitarlas si no las reciben. A su vez se capacita al equipo de salud en herramientas para ofrecer educación para el automanejo de enfermedades crónicas a su población a cargo.

Intervenciones económicas

A través de los programas REDES, SUMAR y PROTEGER se transfieren incentivos económicos a las provincias para mejorar los procesos de atención de las personas con ENT y favorecer la aplicación de las recomendaciones fuertes de las GPC.

Taller de implementación de GPC y capacitaciones

Se elaboran y ofrecen talleres de implementación que, a través de la estrategia de réplica, pretenden acercar los contenidos de las GPC y demás herramientas a los equipos de salud del primer nivel de atención. A lo largo de la actividad, utilizando



diferentes técnicas, se problematiza sobre el modelo de atención de personas con enfermedades crónicas, y se trabaja en la resolución de casos clínicos utilizando para ellos las GPC. Son ejemplos de esta actividad, los talleres de implementación de las GPC de EPOC y tabaco, que incluyen la resolución de casos utilizando la GPC, complementados con la realización e interpretación de espirometrías.

Referencias bibliográficas



1. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Buenos Aires, Argentina. [cited 2022 feb 22]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-nacional-sobre-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-la-diabetes>
2. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco, 2021. Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud>.
3. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Guía de Práctica Clínica Nacional de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial" 2019. Buenos Aires, Argentina.
4. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Obesidad en adultos 2013. Buenos Aires, Argentina. [cited 2022 feb 22]. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-nacional-sobre-diagnostico-y-tratamiento-de-la-obesidad>
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889–934.
6. GULAYIN, PABLO E. et al. External Validation of Cardiovascular Risk Scores in the Southern Cone of Latin America: Which Predicts Better? *Rev. argent. cardiol.* [online]. 2018, vol.86, n.1 [citado 2022-02-16], pp.15-20. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482018000100015&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1850-3748.
7. Repas TB, Tanner JR. Preventing early cardiovascular death in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Osteopath Assoc.* 2014 Feb;114(2):99–108.
8. Watts GF, Sullivan DR, van Bockxmeer FM, Poplawski N, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. A model of care for familial hypercholesterolemia: key role for clinical biochemistry. *Clin Biochem Rev.* 2012 Feb;33(1):25–31.
9. Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2003 May;168(1):1–14.
10. Ministerio de salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre detección y manejo ambulatorio de complicaciones microvasculares de la Diabetes Mellitus. Buenos Aires, Argentina. 2021.
11. Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: a selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2003 Nov;23(11):1463–74.
12. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013 Apr 2;158(7):526–34.
13. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 30;11:CD003177.



14. Schunemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación [Internet]. P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Available from: Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
15. Organización Panamericana de la Salud. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2018.
16. World Health Organization. Who Handbook for Guideline Development. 2015. 178 p.
17. Ministerio de Salud de la Nación. Guía para la adaptación de guías de práctica clínica. Buenos Aires, Argentina, 2019 [Internet]. [cited 2022 Feb 22]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia-adaptacion-gpc.pdf>
18. 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. *J Clin Epidemiol.* 2010 Dec;63(12):1308–11.
19. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 10;74(10):e177–232.
20. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
21. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease [Internet]. [cited 2022 feb 22]. Available from <https://www.sign.ac.uk/assets/sign149.pdf>
22. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 25;73(24):3168–209.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
24. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol.* 2016 Nov;32(11):1263–82.



25. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2016. Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (hipercolesterolemia) en el adulto. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/233GER.pdf>
26. Secretaría de Salud. México. 2016. Intervenciones de enfermería para la prevención de complicaciones de Enfermedades Cardiovasculares en adultos de los tres niveles de atención. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-365-16/ER>.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
28. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. España. 2017. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. [cited 2021 Jul 30]. Available from: https://portal.guiasalud.es/wpcontent/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf
29. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019. [cited 2021 Jul 30]. Available from: https://7be948bb-6c55-43c7-b002-dd43225d11c9.filesusr.com/ugd/c4ab3f_2ce3bebd47774974855fc7e13ee1b8f7.pdf
30. Recommendation: Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Preventive Medication [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/statin-use-in-adults-preventive-medication>
31. National Clinical Guideline Centre (UK). MI - Secondary Prevention: Secondary Prevention in Primary and Secondary Care for Patients Following a Myocardial Infarction: Partial Update of NICE CG48. London: Royal College of Physicians (UK); 2014.
32. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Robinson SD, et al. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy. *Can J Cardiol*. 2018 Mar;34(3):214–33.
33. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia, 2016. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (adopción). [cited 2021 Jul 30]. Available from: http://asocolnef.com/wpcontent/uploads/2018/12/GPC_enfermedad_renal_adopcion.pdf
34. Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. *Clin Med* [Internet]. 2020 Mar 12; Available from: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.cg.20.2>
35. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Guía de Práctica Clínica sobre la Detección y el Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2016. Guías de Práctica Clínica en el SNS.



36. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014 Jun;85(6):1303–9.
37. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD004816.
38. Albert MA, Glynn RJ, Fonseca FAH, Lorenzatti AJ, Ferdinand KC, MacFadyen JG, et al. Race, ethnicity, and the efficacy of rosuvastatin in primary prevention: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial [Internet]. Vol. 162, American Heart Journal. 2011. p. 106–14.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.03.032>
39. Nunes JP. Statins in primary prevention: impact on mortality. A meta-analysis study. *Minerva Cardioangiologica.* 2017 Oct;65(5):531–8.
40. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016 Nov 15;316(19):2008–24.
41. Qureshi N, Humphries SE, Seed M, Rowlands P, Minhas R, NICE Guideline Development Group. Identification and management of familial hypercholesterolemia: what does it mean to primary care? *Br J Gen Pract.* 2009 Oct;59(567):773–6.
42. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. *BMJ.* 2002 Jun 1;324(7349):1303.
43. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart.* 2011 Jul;97(14):1175–81.
44. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DCG, Liem AH, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008 Nov 11;337:a2423.
45. Beishuizen ED, Jukema JW, Tamsma JT, van de Ree MA, van der Vijver JCM, Putter H, et al. No effect of statin therapy on silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2005 Jul;28(7):1675–9.
46. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, 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.
47. 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 Jul;29(7):1478–85.



48. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383–9.
49. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2005–16.
50. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267–78.
51. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008 Jan 12;371(9607):117–25.
52. 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 Jun 28;336(7659):1475–82.
53. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 17;50(3):217–24.
54. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011 Sep;80(6):572–86.
55. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):339–52.
56. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.
57. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. 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 Nov;376(9753):1658–69.
58. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195–207.
59. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1001–9.



60. Yan Y-L, Qiu B, Wang J, Deng S-B, Wu L, Jing X-D, et al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 May 15;5(5):e006886.
61. Amarenco P, Callahan A 3rd, Campese VM, Goldstein LB, Hennerici MG, Messig M, et al. Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial. *Stroke*. 2014 Oct;45(10):2974–82.
62. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(6):541–2.
63. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Oct;4(10):829–39.
64. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1450–1450.
65. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238–48.
66. 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*. 2013 Dec 3;62(22):2090–9.
67. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019 Feb 2;393(10170):407–15.
68. Teng M, Lin L, Zhao YJ, Khoo AL, Davis BR, Yong QW, et al. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2015 Aug;32(8):649–61.
69. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary Prevention With Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses From the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. *Circulation*. 2017 May 16;135(20):1979–81.
70. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015 May;175(5):691–700.
71. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Curtis AJ, Zomer E, Gambhir M, Jaana Korhonen M, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Factors Associated With Nonadherence and Discontinuation of Statins Among People Aged ≥ 65 Years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 May 9;73(6):798–805.
72. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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 Nov 13;376(9753):1670–81.



73. Zhong P, Wu D, Ye X, Wu Y, Li T, Tong S, et al. Secondary prevention of major cerebrovascular events with seven different statins: a multi-treatment meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Aug 30;11:2517–26.
74. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2018 Apr 7;39(14):1172–80.
75. Li ST, Xu JY, Huang RC. [Impact of adherence to statins on cardiovascular adverse events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2016 Aug 24;44(8):684–90.
76. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 1;(9):CD006870.
77. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998 Nov 5;339(19):1349–57.
78. Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Ital Heart J.* 2000 Dec;1(12):810–20.
79. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):549–59.
80. Byington RP, Furberg CD, Crouse JR 3rd, Espeland MA, Bond MG. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol.* 1995 Sep 28;76(9):54C – 59C.
81. Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 2;44(9):1772–9.
82. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J.* 1999 May;20(10):725–41.
83. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): Reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Nov 1;26(5):1133–9.
84. Riegger G, Abletshauser C, Ludwig M, Schwandt P, Widimsky J, Weidinger G, et al. The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. *Atherosclerosis.* 1999 May;144(1):263–70.
85. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1623–30.



86. Shukla A, Sharma MK, Jain A, Goel PK. Prevention of atherosclerosis progression using atorvastatin in normolipidemic coronary artery disease patients—a controlled randomized trial. *Indian Heart J.* 2005 Nov;57(6):675–80.
87. Sola S, Mir MQS, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 17;47(2):332–7.
88. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation.* 2000 Oct 10;102(15):1748–54.
89. Yamada T, Node K, Mine T, Morita T, Kioka H, Tsukamoto Y, et al. Long-term effect of atorvastatin on neurohumoral activation and cardiac function in patients with chronic heart failure: A prospective randomized controlled study [Internet]. Vol. 153, *American Heart Journal.* 2007. p. 1055.e1–1055.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.027>
90. Yokoi H, Nobuyoshi M, Mitsudo K, Kawaguchi A, Yamamoto A, ATHEROMA Study Investigators. Three-year follow-up results of angiographic intervention trial using an HMG-CoA reductase inhibitor to evaluate retardation of obstructive multiple atheroma (ATHEROMA) study. *Circ J.* 2005 Aug;69(8):875–83.
91. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, 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 Sep 15;292(11):1307–16.
92. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005 Apr 7;352(14):1425–35.
93. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, 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 Nov 16;294(19):2437–45.
94. 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 Feb;104(2):109–24.
95. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM.* 2012 Feb;105(2):145–57.
96. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus “usual” care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002;18(4):220–8.
97. Schmermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Förster A, Friedrich G, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2006 Jan 24;113(3):427–37.



98. Engeda JC, Stackhouse A, White M, Rosamond WD, Lhachimi SK, Lund JL, et al. Evidence of heterogeneity in statin-associated type 2 diabetes mellitus risk: A meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 May;151:96–105.
99. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation.* 2006 Dec 19;114(25):2788–97.
100. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One.* 2012 Jan 19;7(1):e29849.
101. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1849–60.
102. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019 Jan 22;321(3):277–87.
103. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1509–18.
104. 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.
105. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 Jun 25;377(9784):2181–92.
106. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002 Nov 15;90(10):1092–7.
107. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2003 Apr;24(8):729–41.
108. Overview | Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolemia | Guidance | NICE. [cited 2020 Sep 17]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta385>
109. Fei Y, Guyatt GH, Alexander PE, El Dib R, Siemieniuk RAC, Vandvik PO, et al. Addition of Ezetimibe to statins for patients at high cardiovascular risk: Systematic review of patient-important outcomes. *J Eval Clin Pract.* 2018 Feb;24(1):222–31.
110. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 19;11:CD012502.



111. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008 Apr 3;358(14):1431–43.
112. Ai C, Zhang S, He Q, Shi J. Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse. *Lipids Health Dis.* 2018 Oct 17;17(1):239.
113. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GMC, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015 Dec 15;201:247–52.
114. Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, Jansen J, Zoratti MJ, Davies G. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol.* 2019 May;108(5):487–509.
115. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Aug 21;157(4):251–62.
116. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Sep;14 Suppl 2:E1–40.
117. Khoury N, Goldberg AC. The use of fibrin Acid derivatives in cardiovascular prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011 Aug;13(4):335–42.
118. Steiner G, Schwartz L, Shumak S, Poapst M. The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. *Circulation.* 1987 Jan;75(1):124–30.
119. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1994 Jan;78(1):117–41.
120. Acquired Hyperlipidemia (Secondary Dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990 Jun 1;19(2):259–78.
121. Jakob T, Nordmann AJ, Schadelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 16;11:CD009753.
122. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1563–74.
123. Emmerich K-H, Poritis N, Stelmane I, Klindzane M, Erbler H, Goldsteine J, et al. [Efficacy and safety of etofibrate in patients with non-proliferative diabetic retinopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2009 Jul;226(7):561–7.
124. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Nov 26;366(9500):1849–61.



125. Davidson MH, Rosenson RS, Maki KC, Nicholls SJ, Ballantyne CM, Mazzone T, et al. Effects of fenofibric acid on carotid intima-media thickness in patients with mixed dyslipidemia on atorvastatin therapy: randomized, placebo-controlled study (FIRST). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Jun;34(6):1298–306.
126. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987 Nov 12;317(20):1237–45.
127. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaides AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEDCAP) Study. *Diabetes Care.* 1998 Apr 1;21(4):641–8.
128. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 25;(10):CD009580.
129. Hu Y, Hu FB, Manson JE. Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127 477 Participants. *J Am Heart Assoc.* 2019 Oct;8(19):e013543.
130. Bhatt DL, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Steg PG, Ketchum SB, et al. REDUCE-IT USA: Results From the 3146 Patients Randomized in the United States. *Circulation.* 2020 Feb 4;141(5):367–75.
131. Eslick GD, Howe PRC, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2009 Jul 24;136(1):4–16.
132. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol.* 2013 Dec 20;170(2 Suppl 1):S16–20.
133. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2021–31.
134. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2009–20.
135. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016 May 26;374(21):2032–43.
136. Schwalm J-D, McCready T, Lopez-Jaramillo P, Yusoff K, Attaran A, Lamelas P, et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Oct 5;394(10205):1231–42.
137. Kreger BE, Odell PM, D'Agostino RB, Wilson PF. Long-term intraindividual cholesterol variability: natural course and adverse impact on morbidity and mortality--the Framingham Study. *Am Heart J.* 1994 Jun;127(6):1607–14.
138. Laclaustra-Gimeno M, González-García MP, Casasnovas-Lenguas JA, Luengo-Fernández E, León-Latre M, Portero-Pérez P, et al. [Cardiovascular risk factor progression in young males at 15-year follow-up in the General Military

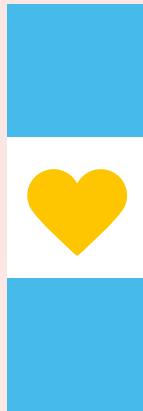


- Academy of Zaragoza (AGEMZA) Study]. *Rev Esp Cardiol.* 2006 Jul;59(7):671–8. 139. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation.* 2014 Aug 12;130(7):546–53.
140. Phoon IKY, Koh YLE, Guo X, Usha S, Tan NC. Compatibility between an overnight fasting and random cholesterol tests in Asians. *Sci Rep.* 2021 Mar 19;11(1):6478.
141. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016 Jul 1;37(25):1944–58.
142. Albarqouni L, Doust J, Glasziou P. Patient preferences for cardiovascular preventive medication: a systematic review. *Heart.* 2017 Oct;103(20):1578–86.
143. Yebyo HG, Aschmann HE, Yu T, Puhan MA. Should statin guidelines consider patient preferences? Eliciting preferences of benefit and harm outcomes of statins for primary prevention of cardiovascular disease in the sub-Saharan African and European contexts. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 May 18;18(1):97.
144. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010 Sep;44(9):1410–21.
145. Clough JD, Martin SS, Navar AM, Lin L, Hardy NC, Rogers U, et al. Association of Primary Care Providers' Beliefs of Statins for Primary Prevention and Statin Prescription. *J Am Heart Assoc.* 2019 Feb 5;8(3):e010241.
146. Hill S, Spink J, Cadilhac D, Edwards A, Kaufman C, Rogers S, et al. Absolute risk representation in cardiovascular disease prevention: comprehension and preferences of health care consumers and general practitioners involved in a focus group study. *BMC Public Health.* 2010 Mar 4;10:108.
147. Krones T, Keller H, Sönnichsen A, Sadowski E-M, Baum E, Wegscheider K, et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2008 May;6(3):218–27.
148. Byrne P, Cullinan J, Gillespie P, Perera R, Smith SM. Statins for primary prevention of cardiovascular disease: modelling guidelines and patient preferences based on an Irish cohort. *Br J Gen Pract.* 2019 Jun;69(683):e373–80.
149. Argentina. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Proyecciones Nacionales. Población por sexo y grupos quinquenales de edad. Años 2010-2040. [cited 2021 Aug 8]. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-84>.
150. Argentina. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Censo nacional de población, hogares y viviendas 2010: censo del Bicentenario: resultados definitivos, Serie B nº 2. - 1a ed. - Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC, 2012. v. 1, 378 p.; 23x32 cm. ISBN 978-950-896-421-2. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/poblacion/censo2010_tomo1.pdf



151. Mendis S, Lindholm LH, Mancia G, Whitworth J, Alderman M, Lim S, et al. World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries [Internet]. Vol. 25, Journal of Hypertension. 2007. p. 1578–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282861fd3>

*primero
la gente*



**Ministerio de Salud
Argentina**