

## Revisión GRADE de estatinas en prevención primaria cardiovascular.

### Sección 1: Diseño, material y métodos [actualizado a 24-ene-2018]

Sánchez Robles GA, Bravo García-Cuevas L, Montañó Barrientos A, Ezquerro Pérez G. Página web [evalmed.es](http://evalmed.es) 22-feb-2018, Disponible en: <http://evalmed.es/2018/02/22/revgrade-estatinas-en-prevencion-primaria-cv/>

**Conflictos de intereses:** Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos y no económicos. Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

**Abreviaturas:** **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **AEMyPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; **CDC:** Centers for Disease Control And Prevention (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos); **CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos de cada paciente atendido en cada hospital de España; **CV:** cardiovascular; **ECA:** estudio aleatorizado con grupo control; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FDA:** Food and Drug Administration; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **ITT:** análisis por intención de tratar; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **MA:** metaanálisis; **Mort:** mortalidad por todas las causas; **MortCV:** mortalidad por causa cardiovascular; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **NS:** no significativa estadísticamente la diferencia; **PP:** prevención primaria cardiovascular; **PS:** prevención secundaria cardiovascular; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

**NOTA:** Todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro.

## INTRODUCCIÓN

En 2007 Lytsy y col llevaron a cabo en Suecia una encuesta sobre 829 pacientes que acudían a oficinas de farmacia a retirar sus recetas de estatinas. Contestaron sus características sociodemográficas, educativas, económicas, cinco condiciones de salud, satisfacción con las explicaciones de su médico, y las expectativas de beneficio sobre el ataque cardíaco de las estatinas en 5 años. La cuestión preguntada versaba sobre a cuántos de cada 1000 tratados beneficiaría en el ataque cardíaco el tratamiento con estatinas frente a no estar tratado. El resultado mostró que las expectativas de los pacientes en el beneficio del tratamiento son muy elevadas. En 5 años, los individuos de bajo riesgo esperaban que si toman estatinas se beneficiarían el 51%, así como el 54% de los de alto riesgo, respecto a si no las toman. Sin embargo, para ese grupo de edad, las RAR realistas pueden ser menores del 1% en 5 años para los de bajo riesgo, y son del 5,12% para los de alto riesgo. Además, según las demás respuestas de las encuestas, aumentaron la expectativa en el tratamiento los siguientes factores: 1) mejor relación médico-paciente (referida a la explicación del tratamiento); 2) la mejor situación social del paciente; y 3) la mejor percepción sobre su control de la salud (1).

En Nueva Zelanda, Sapre y col hicieron un estudio etológico en 2009 mediante encuestas a 20 médicos generales y 22 cardiólogos sobre su estimación de los beneficios y riesgos de las estatinas en pacientes tras un infarto de miocardio. Los autores encontraron diferencias sustanciales entre ambos grupos de médicos en su elección del tipo y dosis de estatina para un mismo problema clínico. Ambos grupos sobreestimaron los beneficios de las estatinas. Los cardiólogos mostraron un mayor optimismo por los beneficios y menos preocupaciones por los efectos adversos que los médicos generales, con más agresivas recomendaciones en las dosificaciones. Sólo once de los 22 cardiólogos y 1 de los 20 médicos generales dieron una cantidad estimativa del beneficio, y en este caso preferían expresarla en RRR. Los 22 cardiólogos y 20 médicos generales mostraron incomodidad y renuencia a comunicar a sus pacientes las estimaciones numéricas de beneficio en RAR y NNT (2).

Las revisiones GRADE se plantean sobre los beneficios, riesgos, inconvenientes y costes de los resultados en salud que importan a las personas informadas a su nivel de comprensión. Hasta hoy ha habido pocas revisiones que incluyan ensayos clínicos aleatorizados y controlados sólo para personas sin enfermedad cardiovascular. Dado que después de la publicación del estudio HOPE3 no ha habido ninguna estrictamente para prevención primaria, nos proponemos llevar a cabo una revisión GRADE, actualizada a 24-ene-2018, para obtener los datos mejores posibles con lo que se informen médicos y usuarios. Pero para eso, el primer paso es conocer cuál es la calidad y cantidad de problema que nos causa aversión; es decir cuáles con los riesgos basales.

La múltiple utilidad del CMBD proporciona datos epidemiológicos de calidad de evidencia desde baja a alta. Y así, para el período 1999-2015, hemos extraído los casos de hospitalización y defunciones anuales por grupos de edad de toda la población española (en todo su espectro real de salud y enfermedad) de las variables de resultados en salud para las que se postulan las estatinas: **a) Hospitalización por infarto de miocardio no fatal:** Que hemos obtenido, como la mejor aproximación, tomando la hospitalización por infarto de miocardio (CIE 9: 410), y restándole la defunción por infarto de miocardio (CIE 10: I21); **b) Hospitalización por accidente cerebrovascular:** Que hemos obtenido, como la mejor aproximación, tomando la hospitalización por enfermedades cerebrovasculares (CIE 9: 430-438), y restándole la hospitalización por isquemia cerebral transitoria (CIE 9: 435); **c) Defunción por infarto de miocardio** (CIE 10: I21); **d) Defunción por Enfermedad cardiovascular** (CIE10: I00-I99); y **e) Defunción por todas las causas** (3). La validez de moderada-baja en todas salvo en la última, que es alta. Todos los “casos por año / 1000 habitantes” los mostramos en la **tabla 2**.

**Tabla 1:** Casos por año / 1000 habitantes en España promediados del período 1999-2015 de: a) Hospitalización por Infarto de miocardio no fatal; b) Hospitalización por Accidente cerebrovascular; c) Defunción por Infarto de miocardio; d) Defunción por Enfermedad cardiovascular; y e) Defunción por todas las causas.

Tramos de edad	Hospitalización por infarto de miocardio = Hosp IAM (CIE 9: 410) - Def IAM (CIE 10: I21)	Hospitalización por ACV = Hosp Enf Cerebrovasculares (CIE 9: 430-438), eliminando 435, Isquemia cerebral transitoria	Defunción por infarto de miocardio = Def IAM (CIE 10: I21)	Defunción por Enfermedad cardiovascular = Def Enf CV (CIE10: I00-I99)	Defunción por todas las causas
00-34 años	0,02	0,07	0,004	0,03	0,44
35-39 años	0,2	0,2	0,0	0,1	0,9
40-44 años	0,5	0,4	0,1	0,2	1,4
45-49 años	0,9	0,8	0,1	0,4	2,2
50-54 años	1,4	1,3	0,2	0,7	3,5
55-59 años	1,9	1,9	0,3	1,1	5,2
60-64 años	2,3	2,9	0,5	1,7	7,7
65-69 años	2,9	4,3	0,8	3,0	11,9
70-74 años	3,7	6,5	1,3	5,5	19,5
75-79 años	4,8	9,6	2,2	10,7	34,0
80-84 años	5,6	12,6	3,5	21,5	61,1
85 o más años	5,9	15,6	6,5	58,2	145,9
Todas las edades	0,9	2,0	0,5	2,8	8,7

Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del “Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)” hospitalarios y de las “Defunciones por Causas de Muerte”, ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 14-mayo-2017]

## OBJETIVO

Estimar las magnitudes de los efectos de los resultados en salud que importan al usuario autónomo e informado, expresados en RR, RAR y NNT desde los ensayos clínicos que comparan estatinas frente a placebo en personas sin enfermedad cardiovascular, no sólo sobre la población de los estudios incluidos, sino también estimarlas mediante su extrapolación a los

riesgos basales de los españoles en el mismo tramo de edad, y en el mismo período de tratamiento y seguimiento.

## RESULTADOS EN SALUD QUE IMPORTAN AL USUARIO AUTÓNOMO E INFORMADO A SU NIVEL DE COMPRENSIÓN.

Los resultados en salud que importan a los individuos que se tratan o que son susceptibles de tratarse con estatinas en prevención primaria cardiovascular, que son autónomos y están informados a su nivel de comprensión, son los que mostramos en la **tabla 2**. El número ordinal de importancia que le otorgan los usuarios a cada resultado en salud es el grado de aversión al riesgo.

**Tabla 2: Resultados en salud que importan a las personas que se tratan o son susceptibles de tratarse con estatinas en prevención primaria cardiovascular.**

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD	Cuál es frecuencia de riesgo basal por año sin tratamiento	Cuál es la frecuencia de riesgo por año tras el tratamiento
Disminución y aumento del riesgo	9	Mortalidad por todas las causas		
Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad por causa cardiovascular		
	9	ACV no fatal		
	9	Infarto de miocardio no fatal		
	7	Angina de pecho confirmada		
Aumento del riesgo basal	8	Insuficiencia hepática		
	7	Enfermedad renal aguda		
	7	Rabdomiolisis		
	6	Miositis, mialgia, fatiga en el ejercicio		
	6	Diabetes mellitus		
	6	Cataratas		
	¿ ?	Otros efectos adversos		

(\*) Puntuación ordinal 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño: 1) Para las variables de beneficios posiblemente esperables:** Revisión de revisiones sistemáticas (Umbrella Review) de ensayos clínicos, para hacer posteriormente una síntesis metaanalítica de los resultados de cada variable. **2) Para los daños añadidos posiblemente esperables:** Revisión sistemática de ensayos clínicos, estudios observacionales y estudios de casos, para hacer posteriormente una síntesis narrativa de los resultados de cada variable.

### Criterios de inclusión de nuestra búsqueda:

**1) Para las variables de beneficio** (reducción del riesgo basal) son: Ensayos clínicos aleatorizados con una estatina frente a placebo o cuidado estándar, sobre una población de participantes con no más del 10% de individuos con historia de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina, accidente cerebrovascular y/o enfermedad arterial periférica), que analice durante más de 1 año la incidencia de uno o más los resultados en salud siguientes:

Mortalidad por cualquier causa, Mortalidad por causa cardiovascular, Infarto de miocardio, Accidente cerebrovascular, o Angina de pecho confirmada.

Para localizar los ensayos clínicos mediante nuestra revisión de revisiones sistemáticas en Medline, a través de PUBMED, utilizamos la siguiente estrategia de búsqueda hasta la fecha 21-ene-2018:

((review OR review literature as topic OR systematic review OR meta-analysis OR meta-analysis as topic OR meta-analysis) AND (hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors) OR anticholesteremic agents OR statin OR lovastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin OR atorvastatin OR cerivastatin OR rosuvastatin OR pitavastatin) AND (mortality OR causes of death OR cardiovascular mortality OR myocardial infarction OR cardiovascular disease OR coronary diseases OR myocardial ischemia OR acute coronary syndrome OR angina pectoris OR stroke OR cerebrovascular disorder OR arterial occlusive diseases OR arterial disease OR carotid stenosis OR peripheral OR arteriolosclerosis OR therapy OR primary prevention)))

Con los dos filtros siguientes: Systematic Reviews y Meta-Analysis: 2387 artículos

**2) Para las variables de daños añadidos:** Ensayos clínicos, estudios de cohortes prospectivos o retrospectivos, estudios de casos y controles, y estudios de casos, todos ellos en participantes con una estatina para prevención primaria o secundaria, que estudien síntomas y/o signos de: Hepatopatía, Enfermedad renal aguda, Miopatía, Diabetes mellitus y Cataratas.

Para localizar los estudios en Medline, a través de PUBMED, utilizamos la siguiente estrategia de búsqueda hasta la fecha 24-ene-2018:

(hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors) OR anticholesteremic agents OR statin OR lovastatin OR fluvastatin OR simvastatin OR pravastatin OR atorvastatin OR cerivastatin OR rosuvastatin OR pitavastatin) AND (meta-analysis OR cohort study OR observational study OR retrospective study OR case-control study) AND (hepatic insufficiency OR liver failure OR hepatotoxicity OR hepato\* OR toxicity OR liver injury OR cataract OR capsule opacification OR incident diabetes OR new-onset diabetes OR insulin resistance OR impaired insulin secretion OR acute kidney injury OR renal insufficiency OR glomerular filtration rate NOT contrast-induced acute kidney NOT chronic kidney disease OR rhabdomyolysis OR myositis OR myalgia OR muscle pain OR creatine kinase)

Sin filtros: 1268 artículos

## ESTRATEGIA PARA LOS CÁLCULOS.

**Análisis estadístico y síntesis de los resultados:** Asumimos una significación estadística del 5% para todos los análisis. Calculamos el valor de  $p$  (dos colas) para las diferencias mediante el test  $t$  para variables cuantitativas (4), y para variables cualitativas dicotómicas mediante Chi cuadrado de Pearson (4), o el test exacto de Fisher (5), cuando no le es de aplicación el anterior.

Cuando proceda calcular las medidas del efecto de las variables cualitativas, utilizamos la calculadora de la Web [evalmed.es](http://evalmed.es) de variables dicotómicas (4), que obtiene el Riesgo Relativo (RR) por el método de Katz, la Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) por el método de Newcombe después de haber calculado los intervalos de confianza de cada incidencia por el método de Wilson, y el NNT como inverso de la RAR. Para combinar los resultados de dos o más estudios de cada una de las variables susceptible de ser metaanalizadas, utilizamos la herramienta Review Manager (RevMan5.3) de la Colaboración Cochrane (6) para calcular su riesgo relativo (RR) combinado según el modelo de efectos aleatorios (y también de efectos fijos, para análisis de sensibilidad), con cálculo de la  $I^2$  para expresar la heterogeneidad estadística entre los estudios. Todos los intervalos que informamos (entre paréntesis), los calculamos para una confianza del 95%. (IC 95%). Y, por si cada intervalo de confianza según el modelo de efectos

aleatorios pudiera deberse por casualidad a una pequeña muestra de efectos que no captura toda la amplitud de los efectos, calculamos también su correspondiente intervalo de predicción, facilitando así la generalización de los resultados a la práctica clínica (7). El RR obtenido de cada variable se lo aplicamos a la incidencia del grupo de control de la población representada en el metaanálisis para calcular la RAR y el NNT que le corresponden por año y por el número de años combinado de todos los ensayos. Y hacemos lo mismo sobre el riesgo basal de la población española en el mismo tramo de edad representado en el metaanálisis para obtener asimismo sus correspondientes RAR y el NNT.

Cuando una variable esté afectada por heterogeneidad clínica o muy alta heterogeneidad estadística en la  $I^2$ , no expresamos su resultado combinado mediante metaanálisis, sino que informamos separadamente los estudios con expresión de sus frecuencias, medias o medianas, con sus intervalos de confianzas o rangos respectivamente. Una variable está afectada por heterogeneidad clínica cuando hay heterogeneidad en la definición, en la exhaustividad de su medición o en la recogida de su incidencia (8). Una variable está afectada por una alta heterogeneidad estadística cuando la  $I^2$  es mayor del 75% (9).

## **ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS PARA LAS VARIABLES DE RIESGOS AÑADIDOS.**

Se publicarán aparte de este artículo en un resumen de riesgos añadidos, del que ya hemos publicado también aparte: 1) Diabetes asociadas a estatinas (10); y 2) Miopatías asociadas a estatinas (11).

## Revisión GRADE de estatinas en prevención primaria cardiovascular.

### Sección 2: Variables de beneficio cardiovascular asociadas a estatinas [actualizado a 24-ene-2018]

Sánchez Robles GA, Gutiérrez Dandridge M, Pérez Revuelta A, Martín de la Nava MA, Bravo García-Cuevas L; Montañó Barrientos A, Álvarez-Cienfuegos A, Rubio Núñez PL, Gómez Santana MC, Candela Marroquín E. **Revisión GRADE de estatinas en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular. Sección 2: Variables de beneficio cardiovascular asociadas a estatinas [Actualizado a 24-ene-2018].** Web [evalmed.es](http://evalmed.es), 22-feb-2018. Disponible en: <http://evalmed.es/2018/02/22/revgrade-estatinas-en-prevencion-primaria-cv/>

**Conflictos de intereses:** Todos los autores declaran no tener conflictos de intereses económicos y no económicos. Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

**Abreviaturas:** **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **AEMyPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; **CDC:** Centros for Disease Control And Prevention (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos); **CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos de cada paciente atendido en cada hospital de España; **CV:** cardiovascular; **ECA:** estudio aleatorizado con grupo control; **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FDA:** Food and Drug Administration; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **ITT:** análisis por intención de tratar; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **MA:** metaanálisis; **Mort:** mortalidad por todas las causas; **MortCV:** mortalidad por causa cardiovascular; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **NS:** no significativa estadísticamente la diferencia; **PP:** prevención primaria cardiovascular; **PS:** prevención secundaria cardiovascular; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo.

**NOTA:** Todos los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro. El término "tasa" se refiere a la incidencia de casos por 100.000 personas-año, salvo que se indique expresamente otra.

## ESTUDIOS INCLUIDOS Y EXCLUIDOS PARA LAS VARIABLES DE BENEFICIOS.

**1) Para las variables de beneficios.** La extracción de los estudios fue realizada por un único revisor (GS) y confirmada por un segundo revisor (AP). Hasta el 24-ene-2018 obtuvimos 2387 artículos, de los que extrajimos 54 revisiones sistemáticas que contenían uno o más ensayos clínicos con no más del 10% de los participantes con historia de enfermedad cardiovascular, que mostramos en el **cuadro 1**. De estas 54 revisiones sistemáticas, una vez descartados los ensayos clínicos identificados directamente para prevención secundaria, obtuvimos 86 ensayos clínicos en los que hubimos de comprobar si eran para prevención primaria. Tras la supervisión uno a uno de éstos, descartamos 70 por no cumplir los criterios de inclusión, que mostramos en el **cuadro 2**. Como consecuencia, incluimos 16 ensayos clínicos con  $\geq 90\%$  de los participantes en prevención primaria cardiovascular, cuyas referencias insertamos en la bibliografía (12-26).

De todos los estudios finalmente incluidos, dos revisores (AP y GS) evaluamos los riesgos de sesgos y graduamos la validez de la evidencia con el sistema GRADE (27), cuyo resultado mostramos en la **tabla 3**.

Siguiendo el esquema PICO (population, intervention, comparison, outcomes), de los incluidos resumimos en las columnas de la **tabla 4** la denominación del ensayo clínico, la población de estudio, la intervención, la comparación y los resultados que importan a los usuarios.

## RESULTADOS DE LAS VARIABLES DE BENEFICIO BUSCADAS

#### A) MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS (tabla 5):

**1º Para la población de los 15 ECA del metaanálisis**, con un índice  $I^2$  del 0% (heterogeneidad estadística baja), con una edad media de 61,8 años, hubo 0,75% muertes por año en el grupo de 31.101 personas con estatinas frente a 0,86% en el grupo de 30.356 personas con placebo; RR 0,87 (0,79-0,94); RAR 0,11% (0,05% a 0,18%); **NNT 895 (554 a 1938) por año**, equivalente a un **NNT 226 (140 a 490) en 4 años**.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Alta-Moderada. Y dado que el cálculo del Intervalo de Predicción nos arroja un RR 0,87 (0,78-0,95), estimamos que se mantiene la validez de la evidencia atribuible a los intervalos de confianza del efecto combinado.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicado al 0,77% de muertes totales por año estimado en personas de 60-64 años de edad, se obtendría un 0,67% de muertes por año en el grupo de estatinas frente a un 0,77% por año en el grupo de placebo; RR 0,87 (0,79-0,94); RAR 0,1% (0,05% a 0,16%); **NNT 997 (617 a 2159) por año**, equivalentes a un **NNT 252 (156 a 545) en 4 años**.

#### B) MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR (tabla 6):

**1º Para la población de los 11 ECA del metaanálisis**, con un índice  $I^2$  del 0% (heterogeneidad estadística baja), con una edad media de 62 años, hubo 0,29% de muertes cardiovasculares por año en el grupo de 28.205 personas con estatinas frente a 0,34% en el grupo de 28.261 personas con placebo; RR 0,85 (0,75-0,99); RAR 0,05% (0% a 0,08%); **NNT 1986 (1192 a 29793) por año**, equivalentes a un **NNT 541 (325 a 8122) en 3,7 años**.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Alta-Moderada. Sin embargo, como el cálculo del Intervalo de Predicción nos arroja un RR 0,85 (0,71-1,01), estimamos una rebaja de la validez de la evidencia a Moderada, porque en algunas situaciones el tratamiento puede ser ineficaz, dado que, en la distribución estadística de los efectos, puede haber más efectos que los capturados por los estudios seleccionados.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicado al 0,17% de muertes cardiovasculares por año estimado en personas de 60-64 años de edad, se obtendría un 0,14% de muertes cardiovasculares por año en el grupo de estatinas frente a un 0,17% por año en el grupo de placebo; RR 0,85 (0,75-0,99); RAR 0,03% (0% a 0,04%); **NNT 3924 (2355 a 58867) por año**, equivalentes a un **NNT 1070 (642 a 16048) en 3,7 años**.

#### C) ENFERMEDAD CORONARIA FATAL (tabla 7):

**1º Para la población de los 10 ECA del metaanálisis**, con un índice  $I^2$  del 31% (heterogeneidad estadística moderada), con una edad media de 61 años, hubo 0,15% muertes por enfermedad coronaria por año en el grupo de 22.829 personas con estatinas frente a 0,18% en el grupo de 23.075 personas con placebo. Entre ambos la diferencia no es estadísticamente significativa, RR 0,85 (0,61-1,19); RAR 0,03% (-0,03% a 0,07%); **NNT 3673 (1413 a -2899) por año**. El seguimiento fue de 3,6 años.

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Alta-Moderada. Y dado que el cálculo del Intervalo de Predicción nos arroja un RR 0,85 (0,48-1,49), estimamos que se mantiene la validez de la evidencia atribuible a los intervalos de confianza del efecto combinado.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicado al 0,05% de muertes por enfermedad coronaria por año estimado en personas de 60-64 años de edad, se obtendría un 0,04% de muertes



cardiovasculares por año en el grupo de estatinas frente a un 0,05% por año en el grupo de placebo. Entre ambos la diferencia no es estadísticamente significativa, RR 0,85 (0,61-1,19); RAR 0,01% (-0,01% a 0,02%); **NNT 12866 (4948 a -10157) por año.**

#### **D) INFARTO DE MIOCARDIO (tabla 8):**

**1º Para la población de los 10 ECA del metaanálisis**, con un índice  $I^2$  del 0% (heterogeneidad estadística baja), con una edad media de 62,1 años, hubo 0,27% infartos de miocardio por año en el grupo de 25.636 personas con estatinas frente a 0,43% en el grupo de 28.261 personas con placebo; RR 0,63 (0,54-0,73), RAR 0,16% (0,12% a 0,2%); **NNT 633 (509 a 868) por año**, equivalentes a un **NNT 163 (131 a 223) en 3,9 años.**

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Alta-Moderada. Sin embargo, como el cálculo del Intervalo de Predicción nos arroja un RR 0,63 (0,23-1,41), estimamos una rebaja de la validez de la evidencia a Moderada, porque en algunas situaciones el tratamiento puede ser ineficaz, dado que en la distribución estadística de los efectos puede haber más efectos que los capturados por los estudios seleccionados.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicado al 0,23% de hospitalizaciones por infarto de miocardio por año estimado en personas de 60-64 años de edad, se obtendría un 0,14% de hospitalizaciones por infarto de miocardio por año en el grupo de estatinas frente a un 0,23% por año en el grupo de placebo; RR 0,63 (0,54-0,73); RAR 0,08% (0,06% a 0,11%); **NNT 1179 (949 a 1616) por año**, equivalentes a un **NNT 303 (244 a 415) en 3,9 años.**

#### **E) ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (tabla 9):**

**1º Para la población de los 11 ECA del metaanálisis**, con un índice  $I^2$  del 11% (heterogeneidad estadística baja), con una edad media de 62,5 años, hubo 0,26% accidentes cerebrovasculares por año en el grupo de 26.664 personas con estatinas frente a 0,35% en el grupo de 26.337 personas con placebo; RR ,73 (0,61-0,87); RAR 0,09% (0,05% a 0,14%); **NNT 1057 (732 a 2195) por año**, equivalentes a un **NNT 275 (190 a 571) en 3,8 años.**

La validez de la evidencia para el resultado combinado de esta variable, según el sistema GRADE, es Alta-Moderada. Sin embargo, como el cálculo del Intervalo de Predicción nos arroja un RR 0,73 (0,50-1,08), estimamos una rebaja de la validez de la evidencia a Moderada, porque en algunas situaciones el tratamiento puede ser ineficaz, dado que en la distribución estadística de los efectos puede haber más efectos que los capturados por los estudios seleccionados.

**2º Aplicando el RR obtenido en el metaanálisis a los riesgos basales de la población española en esta franja de edad:** Aplicado al 0,29% de accidentes cerebrovasculares por año estimado en personas de 60-64 años de edad, se obtendría un 0,21% de accidentes cerebrovasculares por año en el grupo de estatinas frente a un 0,29% por año en el grupo de placebo; RR 0,73 (0,61-0,87); RAR 0,08% (0,04% a 0,11%); **NNT 1281 (887 a 2660) por año**, equivalentes a un **NNT 333 (231 a 692) en 3,8 años.**

## **EFFECTOS ADVERSOS GRAVES Y MODERADOS**

Los efectos adversos los estudiamos y tratamos en secciones aparte de ésta. Por el momento hemos publicado las dos secciones con efectos adversos asociados al uso de estatinas reconocidos con consistencia: a) diabetes mellitus; y b) mialgias y otras miopatías. Únicamente resumiremos a continuación estos dos, para situarlos en la Hoja de Información al Usuario (Fact Box) pues puede servir de ayuda a la toma de decisiones compartidas.



**1º Diabetes mellitus asociadas a estatinas.** Actualizado a 15-ago-2015, nuestro Grupo publicó la Sección 3 de esta revisión, concerniente a Diabetes asociadas a estatinas, entre cuyas conclusiones encontramos que en en población general, las estatinas aumentan la incidencia de nueva diabetes a menos en un 9-10% frente a placebo, según los datos obtenidos de metaanálisis de ensayos clínicos, que al aplicarlo sobre el riesgo basal de los mismos se traduce en un **NNT -920 (-1022 a -511) por año**, equivalente a un **NNT -219 (-244 a -122) en 4,2 años**, cuya calidad de evidencia es moderada. Los estudios observacionales retrospectivos corroboran al alza este aumento de la incidencia, con una calidad de evidencia baja-moderada (10). La incidencia anual de diabetes en España aún es incierta por carecerse de estudios de amplia base poblacional. A pesar de la limitación para la generalización, Vázquez y col publicaron en 2000 un estudio prospectivo de 10 años de seguimiento, que arrojó una incidencia de 0,241% por año en población española  $\geq 60$  años de edad (28). Como nuestra Hoja de Información al Usuario (Fact Box) la hemos construido para 3,5 años de seguimiento, en este período la incidencia de 0,85% sin estatinas se aumenta a 0,93% con estatinas. Validez de evidencia es moderada.

**2º Mialgias asociadas a estatinas.** Actualizado a 15-ago-2015, nuestro Grupo publicó la Sección 3 de esta revisión, concerniente a Miopatías asociadas a estatinas, entre cuyas conclusiones encontramos que la mialgia la refiere alrededor de un 10% de los usuarios de estatinas (calidad de evidencia baja-moderada). Tras someter a éstos a un ensayo doble ciego con la estatina frente a placebo, la incidencia asociada con estatinas es de alrededor del 3,6-4,75%, y los síntomas aparecen antes con la estatina que con placebo. Calidad de evidencia alta-moderada (11). Para nuestra Hoja de Información al Usuario (Fact Box), en 3,5 años de seguimiento, habría no menos del 10% con estatinas y 5,5% con placebo. Validez de la evidencia alta-moderada.

**3º Demás efectos adversos asociados a estatinas.** Una vez que hagamos el tratamiento de los datos, los publicaremos para unir todas las partes en una completa.

## ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Hemos llevado a cabo los siguientes análisis de sensibilidad:

1) No hay cambios en ninguna de las cinco variables de beneficio si se hubiera aplicado el modelo de efectos fijos respecto al de efectos aleatorios aplicado inicialmente, a pesar de que no hubiera sido adecuado en los casos de heterogeneidad interestudios ( $\tau^2 > 0$ ).

2) No hay cambios en las variables “Mortalidad por todas las causas”, “Mortalidad por causa cardiovascular”, “Mortalidad por enfermedad coronaria” ni “Accidente cerebrovascular si hubiéramos incluido los estudios: a) ASCOT-LLA, con un 86% de su población en prevención primaria cardiovascular, un 25% con diabetes y 3,3 años de seguimiento (Excl-51); y) ALHATT LLT 2002, con un 77% de su población en prevención primaria, un 35% con diabetes y 6 años de seguimiento (Excl-50).

## DISCUSIÓN

La misión (*telos*) de toda intervención sanitaria es disminuir en una magnitud relevante los riesgos basales graves y moderados de un individuo que forma parte de una comunidad de individuos interdependientes que interaccionan con el ambiente, sin que tal intervención añada riesgos que iguallen o superen los de la situación inicial. El resultado del balance entre los beneficios (riesgos evitados) y los riesgos añadidos además debe justificar los inconvenientes y

los costes en el marco de los valores y preferencias del individuo autónomo, e informado hasta garantizar su comprensión, de modo que como razonador práctico pueda tomar la mejor decisión para sí y para su comunidad.

En 2014 nuestro grupo publicó un artículo que mencionaba la propensión a incurrir en un *efecto marco* cuando la información de la magnitud del efecto se recibe en un marco que está disociado del riesgo basal. que no guarda relación que Mayoritariamente cuando la información se presenta en forma de RRR la magnitud del efecto terapéutico se sobrestima y se incrementa significativamente la propensión de los médicos a prescribir, de los pacientes a desear que se les prescriba y de las autoridades y gestores sanitarios a financiar (16), que cuando se presenta en forma de RAR o de NNT. Esto mismo sucede con las pruebas diagnósticas cuando éstas se presentan como medida de su efectividad pronóstica con la sensibilidad. Y otro tanto sucede cuando un mismo dato de terapia oncológica se presenta como probabilidad de vivir (supervivencia) frente a probabilidad de morir, resultando estadísticamente más atractiva la elección en el primer marco (29). Nuestra intención ha sido fomentar y entregar la magnitud del efecto en RAR y NNT por año. Pero hay incluso otro formato de comunicación de riesgos que muchas personas entienden y comprenden incluso mejor cuando se trata de la mortalidad por todas las causas, que es la expectativa de vida, en su formato “Años de Prologación de la Vida” con frente a sin el tratamiento.

En 2013 los investigadores daneses Stovring y col construyeron un modelo de función de riesgo para la mortalidad total desde los datos obtenidos en el Proyecto SCORE europeo, pues Conroy y col lo habían hecho sobre la mortalidad cardiovascular (coronaria + no coronaria). Al construir el mencionado modelo, además de obtener el % de Mortalidad total en 10 años, estimaron simultáneamente los Años de Prolongación de la Vida (30).

En 2014 Harmsen y el mismo grupo de investigadores daneses, utilizando su modelo, llevó a cabo un ensayo controlado y aleatorizado por clústers, siendo cada clúster un médico con su cupo. Todos los médicos recibieron formación para la comunicación de riesgos con estatinas en el formato de Años de Prolongación de la Vida y en Reducción Absoluta del Riesgo. Un grupo tenía que informar a los pacientes la eficacia esperada del tratamiento con estatinas en Prolongación de la Vida y el otro en Reducción Absoluta del Riesgo. Seguidamente ambos grupos le prescribían la receta al paciente. De los 240 pacientes incluidos para los análisis, 112 se asignaron a información en Prolongación de la Vida y 128 a Reducción Absoluta del Riesgo. Los pacientes que adquirieron en la farmacia la estatina prescrita en la receta fueron 6 (5,4%) cuando se les informó usando el formato de Prolongación de la Vida, y 32 (25,0%) cuando usaron la Reducción Absoluta del Riesgo. El nivel de confianza en la decisión y la satisfacción con la comunicación de riesgos no difirió entre los formatos de riesgo (30).

Los cálculos de nuestra revisión muestran en detalle las estimaciones puntuales y los intervalos dentro de los que se encuentra el verdadero valor del parámetro con una confianza del 95%. Aparte de ofrecerlos en el tiempo combinado promedio de todos los ensayos clínicos, al tener por norma interpolarlos por año, podemos comparar los riesgos basales de los grupos de placebo. Y así en la variable mortalidad se percibe una anomalía en el grupo de placebo del estudio JUPITER, pues su 1,41% de muertes totales por año, duplica al 0,76%/año como promedio ponderado de los restantes.

La baja incidencia de los eventos estudiados, incluida la mortalidad, determina una magnitud de efecto nula en enfermedad coronaria fatal, y muy baja en las demás variables de beneficio: mortalidad, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, con unos NNTs por año de 895, 1986, 633 y 1057 respectivamente.

Para los usuarios con destreza numérica ofrecemos una idealizada (por carecer de intervalos de confianza) Hoja de Información al Usuario con las frecuencias esperables por cada 1000 usuarios, pues no hubiéramos podido informarla por 100 usuarios al no encontrarse las diferencias sólo en las décimas, y no en las unidades. Y hemos utilizado el formato “Fact Box”, una hoja de información al usuario que se basa en la Teoría de Comunicación de Riesgos del

Instituto Max Planck del Desarrollo Humano (Berlín), sección del Harding Center for Risk Literacy (32), en su marco negativo (tabla 10.1) y en su marco positivo (tabla 10.2). Y para los usuarios con baja destreza numérica, pero que están dotados de alta destreza gráfica, añadimos también sus correspondientes gráficos de barras (gráficos 1 a 7) que incluyen simultáneamente sus marcos positivos y negativos (33-35).

## CONCLUSIONES

Para poblaciones de personas sin historia de enfermedad cardiovascular, cuyos promedios de características resumidamente son 60-64 años, 21% fumadores, presión arterial 135/5 / 80,6 mm Hg, colesterol total 216 mg/dl y colesterol LDL 137 mg/dl, los resultados esperables al aplicar los riesgos basales de la población española, si toman estatinas frente a tomar un placebo, serían:

### 1º Beneficios (disminución de los riesgos basales):

**Muertes por todas las causas:** Un 0,67% de muertes por año en el grupo de estatinas frente a un 0,77% por año en el grupo de placebo; RR 0,87 (0,79-0,94); RAR 0,1% (0,05% a 0,16%); **NNT 997 (617 a 2159) por año**, equivalentes a un **NNT 252 (156 a 545) en 4 años**. Validez de evidencia alta-moderada.

**Muertes por causa cardiovascular:** Un 0,14% de muertes cardiovasculares por año en el grupo de estatinas frente a un 0,17% por año en el grupo de placebo; RR 0,85 (0,75-0,99); RAR 0,03% (0% a 0,04%); **NNT 3924 (2355 a 58867) por año**, equivalentes a un **NNT 1070 (642 a 16048) en 3,7 años**. Validez de evidencia moderada.

**Muerte por enfermedad coronaria:** Sin diferencia estadísticamente significativa.

**Infarto de miocardio:** Un 0,14% de hospitalizaciones por infarto de miocardio por año en el grupo de estatinas frente a un 0,23% por año en el grupo de placebo; RR 0,63 (0,54-0,73); RAR 0,08% (0,06% a 0,11%); **NNT 1179 (949 a 1616) por año**, equivalentes a un **NNT 303 (244 a 415) en 3,9 años**. Validez de evidencia moderada.

**Accidente cerebrovascular:** Un 0,21% de accidentes cerebrovasculares por año en el grupo de estatinas frente a un 0,29% por año en el grupo de placebo; RR 0,73 (0,61-0,87); RAR 0,08% (0,04% a 0,11%); **NNT 1281 (887 a 2660) por año**, equivalentes a un **NNT 333 (231 a 692) en 3,8 años**. Validez de evidencia moderada.

### 2º Daños añadidos (aumento de los riesgos basales):

**Incidencia de diabetes mellitus:** En 3,5 años de seguimiento, en este período la incidencia de 0,85% sin estatinas se aumenta a **0,93% con estatinas**. Validez de evidencia moderada.

**Mialgia:** En 3,5 años de seguimiento, habría no menos del **10% con estatinas** y 5,5% con placebo. Validez de la evidencia alta-moderada.

**3º Inconvenientes:** Efectos psicológicos de no tener síntomas de enfermedad pero ser etiquetado y considerado como enfermo dislipémico, mantenerse dentro de las instituciones sanitarias, con visitas al médico para consultas y análisis clínicos, tener que acudir a la farmacia, tener que tomar pastillas todos los días.

**4º Costes:** Excede de los medios y objetivos de esta revisión calcular los costes directos de los fármacos, de asistencia sanitaria y hospitalización estimados en participantes, así como de los costes indirectos de la campaña sanitaria del programa de atención a los “dislipémicos”.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lytsy P, Westerling R. Patient expectations on lipid-lowering drugs. *Patient Educ Couns*. 2007 Jul;67(1-2):143-150.
2. Sapre N, Mann S, Elley CR. Doctors' perceptions of the prognostic benefit of statins in patients who have had myocardial infarction. *Intern Med J*. 2009 May;39(5):277-82.
3. Hospitalizaciones y Defunciones basados en los registros poblacionales oficiales del "Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD)" hospitalarios y de las "Defunciones por Causas de Muerte", ambos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx> [Consultado 14-may-2017]
4. Las calculadoras para variables dicotómicas y para variables continuas, con sus instrucciones, están disponibles en: [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora\\_rar\\_y\\_nnt\\_por\\_incid\\_acumuladas\\_desde\\_hr\\_y\\_desde\\_ma.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/10-c%C3%A1lculadora_rar_y_nnt_por_incid_acumuladas_desde_hr_y_desde_ma.xls) y [http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora\\_var\\_cont.xls](http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls)
5. Test exacto de Fisher, disponible en: <http://graphpad.com/quickcalcs/contingency1/>
6. RevMan versión 5.3. Centro Cochrane. URL: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
7. Catalá-López F, Tobías A. Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, heterogeneidad e intervalos de predicción. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 20;142(6):270-4.
8. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
9. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
10. Ezquerro Pérez G, Martín de la Nava MA; Álvarez-Cienfuegos A, Montaña Barrientos A, Baquero Barroso MJ, Rubio Núñez PL, Gómez Santana MC, Gavilán Moral E, Candela Marroquín E, Sánchez Robles GA. Revisión GRADE de estatinas en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular. Sección 3: Efectos adversos. I. Diabetes asociadas a estatinas. [Actualizado a 15-ago-2015.] Página web evalmed.es 16-jul-2016. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-de-estatinas-en-población-con-90-en-prevención-primaria-cardiovascular-sección-3-efectos-adversos-i-diabetes-asociadas-a-estatinas-actualizado-a-15-ago-2015>
11. Ezquerro Pérez G, Martín de la Nava MA; Álvarez-Cienfuegos A, Montaña Barrientos A, Baquero Barroso MJ, Rubio Núñez PL, Gómez Santana MC, Gavilán Moral E, Candela Marroquín E, Sánchez Robles GA. Revisión GRADE de estatinas en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular. Sección 3: Efectos adversos. II. Miopatías. [Actualizado a 15-ago-2015.] Página web evalmed.es, 21-ene-2016. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-de-estatinas-en-población-con-90-en-prevención-primaria-cardiovascular-sección-3-efectos-adversos-ii-miopatías-gonzalo-ezquerro-y-grupo-evalmed-grade>
12. Furberg CD et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1679-87.
13. Downs J et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels (AFCAPS). *JAMA*. 1998;279:1615-22.
14. Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, Lowe W, McClung MR. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: A double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4671-7.
15. Mercuri M1, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, Descovich G, Ricci G, Rubba P, Mancini M, Gallus G, Bianchi G, D'Alò G, Ventura A. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med*. 1996 Dec;101(6):627-34.
16. Colhoun H, et al on behalf of the CARDS investigators. 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 Aug 21; 364: 685–96.
17. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2021-31.
18. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. *Atherosclerosis*. 2005;178(2):387-397.

19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J on behalf of the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359:2195-207.
20. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, Salonen JT. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1758-64.
21. Nakamura H et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155–63
22. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1344-53.
23. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G on behalf of the PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS--a randomized double-blind trial. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2807-12.
24. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, on behalf of PREVEND IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2809-16.
25. Knopp RH on behalf on the ASPEN Study Group. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes. The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29(7):1478-85.
26. Shepherd J1, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, Alderson P, Alonso-Coello P, on behalf of the GRADE Working Group. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008 May 3;336(7651):995-8.
28. Vázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E. Estudio prospectivo a 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2000 Oct 28;115(14):534-9.
29. Álvarez-Cienfuegos A, Montaña Barrientos A, Baquero Barroso MJ, Rubio Núñez PL, Candela Marroquín E, Gavilán Moral E, Gómez Santana MC, Sánchez Robles GA. ¿Es clínicamente relevante además de estadísticamente significativo? Web [evalmed.es](http://evalmed.es). 31-oct-2014. Disponible en <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/es-clinicamente-relevante-ademas-de-estadisticamente-significativo>
30. Stovring H, Harmsen CG, Wisloff T, et al. A competing risk approach for the European Heart SCORE model based on cause-specific and all-cause mortality. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Oct;20(5):827-36.
31. Harmsen CG, Kristiansen IS, Larsen PV, Nexøe J, Støvring H, Gyrd-Hansen D, Nielsen JB, Edwards A, Jarbøl DE. Communicating risk using absolute risk reduction or prolongation of life formats: cluster-randomised trial in general practice. *Br J Gen Pract*. 2014 Apr;64(621):e199-207.
32. Harding Center for Risk Literacy: <https://www.harding-center.mpg.de/en/box/magazin1/9433-fact-boxes>
33. Garcia-Retamero R, Galesic M. Communicating treatment risk reduction to people with low numeracy skills: a cross-cultural comparison. *Am J Public Health*. 2009 Dec;99(12):2196-202.
34. Galesic M, Garcia-Retamero R, Gigerenzer G. Using icon arrays to communicate medical risks: overcoming low numeracy. *Health Psychol*. 2009 Mar;28(2):210-6.
35. Garcia-Retamero R, Galesic M. Who profits from visual aids: overcoming challenges in people's understanding of risks. *Soc Sci Med*. 2010 Apr;70(7):1019-25. [Erratum in *Soc Sci Med*. 2010 Jun;70(12):2097.]



**Cuadro 1: Revisiones con o sin MA de ECA con estatinas que contienen participantes en PP y PS.**

**MA-1.** Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, Westendorp RG. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke*. 1997 May;28(5):946-50.

**MA-2.** Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*. 1997 Jul 23-30;278(4):313-21.

**MA-3.** Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1998 Jan 15;128(2):89-95.

**MA-4.** Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Feb;19(2):187-95.

**MA-5.** Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, Luo D: Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999 Aug 9-23;159(15):1793-802

**MA-6.** LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 1999 Dec 22-29;282(24):2340-6.

**MA-7.** Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, Sachdeva N, Terashita DM, Kaufman G, Sang K, Deluca AJ, Peterson SJ, Frishman WH. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med*. 1999 Dec;14(12):763-74.

**MA-8.** Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2000 Oct 21;321(7267):983-6.

**MA-9.** Sirol M, Bouzamondo A, Sanchez P, Lechat P. Does statin therapy reduce the risk of stroke? A meta-analysis. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001 Apr;152(3):188-93.

**MA-10.** Corvol JC1, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Antilipemics and prevention of cerebrovascular accidents. Meta-analysis. *Therapie*. 2003 Jan-Feb;58(1):37-48.

**MA-11.** Vreecer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003 Dec;41(12):567-77.

**MA-12.** Chung BM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 May;57(5):640-51.

**MA-13.** Briel M, Studer M, Glass TR, Bucher HC. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004 Oct 15;117(8):596-606.

**MA-14.** Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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.

**MA-15.** Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):438-45.

**MA-16.** Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 27;166(21):2307-13.

**MA-17.** Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Aug;62(8):879-87.

**MA-18.** Razzolini R, Tarantini G, Ossena G, Favaretto E, Bilato C, Manzato E, Dalla-Volta S, Iliceto S. Non-cardiovascular mortality, low-density lipoprotein cholesterol and statins: a meta-regression analysis. *Cardiology*. 2008;109(2):110-6.

**MA-19.** Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A on behalf of the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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.

**MA-20.** O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008 Jan;121(1):24-33.

**MA-21.** Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 25;52(22):1769-81.



- MA-22.** Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther.* 2009 Feb;31(2):236-44.
- MA-23.** Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009 May;8(5):453-63.
- MA-24.** Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Jun 30;338:b2376.
- MA-25.** Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2010 Jan 7;138(1):25-31.
- MA-26.** Bukkapatnam RN, Gabler NB, Lewis WR. Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: a systematic review and meta-analysis. *Prev Cardiol.* 2010 Spring;13(2):84-90.
- MA-27.** Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med.* 2010 Jun 28;170(12):1024-31.
- MA-28.** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE on behalf of the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
- MA-29.** Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M. 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.
- MA-30.** Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand.* 2011 Sep;124(3):188-95
- MA-31.** Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J on behalf of the Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ.* 2011 Nov 8;183(16):E1189-202.
- MA-32.** Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2011 Nov 15;124(20):2233-42.
- MA-33.** Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Feb 7;59(6):572-82. [Erratum in *J Am Coll Cardiol.* 2012 Apr 17;59(16):1491.]
- MA-34.** Chen YH, Feng B, Chen ZW. Statins for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetic patients without established cardiovascular diseases: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2012 Feb;120(2):116-20.
- MA-35.** McKinney JS, Kostis WJ. Statin Therapy and the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. *Stroke.* 2012 Aug;43(8):2149-56.
- MA-36.** Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin Therapy in the Prevention of Recurrent Cardiovascular Events. A Sex-Based Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012;172(12):909-919.
- MA-37.** Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
- MA-38.** McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* 2012 Aug;43(8):2149-56.
- MA-39.** de Vries FM, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs.* 2012 Dec 24;72(18):2365-73.
- MA-40.** Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD004816.
- MA-41.** Chang YH, Hsieh MC, Wang CY, Lin KC1, Lee YJ. Reassessing the benefits of statins in the prevention of cardiovascular disease in diabetic patients--a systematic review and meta-analysis. *Rev Diabet Stud.* 2013 Summer-Fall;10(2-3):157-70.
- MA-42.** Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Jul;6(4):390-9.

- MA-43.** Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013 Aug;20(4):641-57.
- MA-44.** Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, Scala O, Marciano C, Ruggiero D, Marsico F, De Luca G, Trimarco B, Perrone-Filardi P. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3;62(22):2090-9.
- MA-45.** Wang W, Zhang B. Statins for the prevention of stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014 Mar 18;9(3):e92388.
- MA-46.** Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Apr;21(4):464-74.
- MA-47.** Lowe RN, Vande Griend JP, Saseen JJ. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Consult Pharm.* 2015 Jan;30(1):20-30.
- MA-48.** Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J.* 2015 Mar 23. pii: ehv072.
- MA-49.** Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J on behalf of the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.
- MA-50.** Teng M, Lin L, Zhao YJ, Khoo AL, Davis BR, Yong QW, Yeo TC, Lim BP. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2015 Aug;32(8):649-61.
- MA-51.** Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Bougatsos C, Grusing S, Jeanne TL. Statin Use for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. AHRQ Publication No. 14-05206-EF-2, 2016 Nov.
- MA-52.** Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2017 Feb;4(2):e83-e93.
- MA-53.** Riaz H, Khan AR, Khan MS, Rehman KA, et al. Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Controlled Trials on the Prevalence of Statin Intolerance. *Am J Cardiol.* 2017 Sep 1;120(5):774-781.
- MA-54.** Nunes JP. Statins in primary prevention: impact on mortality. A meta-analysis study. *Minerva Cardioangiol.* 2017 Oct;65(5):531-538.

## **Cuadro 2: Motivos de la exclusión de estudios que resultaron dudosos tras la primera criba de estudios.**

**1º Excluidos porque: a) El tiempo de seguimiento es < 1 año; y/o b) se investigan variables intermedias (nivel de colesterol, espesor de la capa íntima media carotídea, etc.), y/o c) el grupo de control es un medicamento activo.**

**Excl-1.** Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: I, Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med.* 1991 Jan;151(1):43-9.

**Excl-2.** Behounek BD, McGovern ME, Kassler-Taub KB, Markowitz JS, Bergman M. A multinational study of the effects of low-dose pravastatin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypercholesterolemia. Pravastatin Multinational Study Group for Diabetes. *Clin Cardiol.* 1994 Oct;17(10):558-562.

**Excl-3.** Jacobson TA, Chin MM, Curry CL, et al. Efficacy and safety of pravastatin in African Americans with primary hypercholesterolemia. *Arch Intern Med.* 25 Sep 1995;155(17):1900-6.

**Excl-4.** Weir MR, Berger ML, Weeks ML, Liss CL, Santanello NC. Comparison of the effects on quality of life and of the efficacy and tolerability of lovastatin versus pravastatin. The Quality of Life Multicenter Group. *Am J Cardiol.* 1996 Mar 1;77(7):475-479.

- Excl-5.** Lindholm LH, Ekblom T, Dash C, Isacson A, Scherstén B. Changes in cardiovascular risk factors by combined pharmacological and nonpharmacological strategies: the main results of the CELL Study. *J Intern Med.* 1996 Jul;240(1):13-22.
- Excl-6.** Chan P, Tomlinson B, Lee CB, Pan WH, Lee YS. Beneficial effects of pravastatin on fasting hyperinsulinemia in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension.* 1996 Oct;28(4):647-51.
- Excl-7.** Santanello NC, Barber BL, Applegate WB, Elam J, Curtis C, Hunninghake DB, Gordon DJ. Effect of pharmacologic lipid lowering on health-related quality of life in older persons: results from the Cholesterol Reduction in Seniors Program (CRISP) Pilot Study. *J Am Geriatr Soc.* 1997 Jan;45(1):8-14.
- Excl-8.** Stein EA, Davidson MH, Dobs AS, et al. Efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day in hypercholesterolemic patients. The Expanded Dose Simvastatin U.S. Study Group. *Am J Cardiol.* 1998 Aug 1;82(3):311-316.
- Excl-9.** Bak AA, Huizer J, Leijten PA, Rila H, Grobbee DE. Diet and pravastatin in moderate hypercholesterolaemia: a randomized trial in 215 middle-aged men free from cardiovascular disease. *J Intern Med.* 1998 Nov;244(5):371-378.
- Excl-10.** Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation.* 2001 Apr 3;103(13):1721-6
- Excl-11.** Olsson AG, Pears J, McKellar J, Mizan J, Raza A. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2001 Sep 1;88(5):504-8.
- Excl-12.** Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2011 Sep;28(9):811-823.
- Excl-13.** Davidson M, Ma P, Stein EA, Gotto AM Jr, Raza A, Chitra R, Hutchinson H. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002 Feb 1;89(3):268-75.
- Excl-14.** Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* Feb 15 2003 Feb 15;91(4):418-24.
- Excl-15.** Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Fogari R. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of orlistat, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet. *Clin Ther.* 2003 Apr;25(4):1107-22.
- Excl-16.** Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG on behalf of the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Mar 3;291(9):1071-80.
- Excl-17.** Berne C, Siewert-Delle A; URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc Diabetol.* 2005 Jun 3;4:7
- Excl-18.** Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation.* 2005 Jul 26;112(4):563-71.
- Excl-19.** Wolffenbittel BH, Franken AA, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes -- CORALL study. *J Intern Med.* 2005 Jun;257(6):531-9
- Excl-20.** Schmermund A, Achenbach S, Budde T, 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.
- Excl-21.** Milionis HJ, Rizos E, Kostapanos M, et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATORvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study). *Current medical research and opinion.* 2006 Jun;(6):1123-31.
- Excl-22.** Kurabayashi M, Yamazaki T. Superior benefit of aggressive lipid-lowering therapy for high-risk patients using statins: the SUBARU study--more hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin therapy. *J Atheroscler Thromb.* 2008 Dec;15(6):314-23.
- Excl-23.** Alcalá A, Jansen S, Tellez T, et al. Statins improve visual field alterations related to hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2010 Apr;209(2):510-14.

**Excl-24.** Saku K, Zhang B, Noda K. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J.* 2011 Apr 15;75(6):1493-1505.

### **2º No aleatorizados.**

**Excl-25.** Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb.* 2000;7(2):110-21.

### **3º Se enfrentan dos o más dosis de estatina sin grupo placebo.**

**Excl-26.** Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, et al. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the Pravastatin Anti-Atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb.* 2001;8:33-44.

### **4º Ensayos clínicos en Prevención Secundaria > 10% de sus participantes**

**Excl-27.** Sahní R, Mantiet AR, Voci G, Banka VS. Prevention of restenosis by lovastatin after successful coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1991 Jun;121(6 Pt 1):1600-8.

**Excl-28.** Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med.* 1993 Nov 15;119(10):969-76.

**Excl-29.** The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol.* 1993 Nov 1;72(14):1031-7.

**Excl-30.** Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, Kosinski AS et al. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1994 Nov 17;331(20):1331-7.

**Excl-31.** Furberg CD, Byington RP, Crouse JR, Espeland MA. Pravastatin, lipids and major coronary events. *Am J Cardiol.* 1994 Jun 1;73(15):1133-4.

**Excl-32.** Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation.* 1994 Mar;89(3):959-68

**Excl-33.** MAAS Investigators: Effect of simvastatin on coronary atheroma: The Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet.* 1994 Sep 3;344(8923):633-8.

**Excl-34.** Pedersen T, on behalf of the 4S Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383-9.

**Excl-35.** Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation.* 1995 May 15;91(10):2528-40.

**Excl-36.** Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 1995 Sep 7;333(10):621-7.

**Excl-37.** Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Nov 1;26(5):1133-9.

**Excl-38.** Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol.* 1997 Aug 1;80(3):278-86

**Excl-39.** Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: A four-year randomized trial. *Circulation.* 1997 Sep 2;96(5):1398-402.

**Excl-40.** LIPID Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.

- Excl-41.** Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease: Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Jul 8;341(2):70-6.
- Excl-42.** Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J.* 1999 Jan;20(1):58-69.
- Excl-43.** Riegger G, Abletshauser C, Ludwig M, 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.
- Excl-44.** Teo KK, Burton JR, Buller CE, 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.
- Excl-45.** GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). 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? *Ital Heart J* 2000 Dec; 1: 810–20.
- Excl-46.** Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P on behalf of the MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. JAMA.* 2001 Apr 4;285:1711-18.
- Excl-47.** Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, et al. Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. *Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST). J Am Coll Cardiol.* 2002 Feb 20;39(4):610-6.
- Excl-48.** Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jun 26;287(24):3215-22.
- Excl-49.** Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet.* 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
- Excl-50.** ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002 Dec 18;288(23):2998-3007.
- Excl-51.** Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
- Excl-52.** The Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study (HPS) of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet.* 2002 Jul 6;360(9326):7-2
- Excl-53.** Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 Jun 14;361(9374):2024-31.
- Excl-54.** Bruckert E, Lieve M, Giral P, Crepaldi G, Masana L, Vrolix M, et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fluvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol.* 2003 Jul-Aug;12(4):225-31.
- Excl-55.** Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003 Sep 23;108(12):1481-6.
- Excl-56.** Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH on behalf of the PROVE IT TIMI 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.



- Excl-57.** de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, 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.
- Excl-58.** Koren MJ, Hunninghake DB: 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;44:1772-79.
- Excl-59.** Beishuizen ED, van de Ree MA, Jukema JW, Tamsma JT, van der Vijver JC, Meinders AE, Putter H, Huisman MV. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2887-92.
- Excl-60.** LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C on behalf of the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
- Excl-61.** Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA; Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2005 Jun 9;352(23):2389-97.
- Excl-62.** Beishuizen ED, Jukema JW, Tamsma JT, van de Ree MA, van der Vijver JC, Putter H, Maan AC, Meinders AE, Huisman MV. 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.
- Excl-63.** Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
- Excl-64.** Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB on behalf of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59.
- Excl-65.** Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, de Lemos JA, Blazing MA, McCabe CH, Califf RM, Braunwald. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol*. 2007 Oct 1;100(7):1047-51.
- Excl-66.** Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, on behalf of the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2248-61.
- Excl-67.** Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):306-14.
- Excl-68.** Fellström BC1, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, on behalf of the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407. [Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1450.]
- Excl-69.** Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, on behalf of the SEARCH 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 13;376(9753):1658-69.
- Excl-70.** Stoekenbroek RM, Boekholdt SM, Fayyad R, et al. High-dose atorvastatin is superior to moderate-dose simvastatin in preventing peripheral arterial disease. *Heart*. 2015 Jan 16. pii: heartjnl-2014-306906. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306906.



**Tabla 3.1: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.**

Ensayo clínico	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)	CAIUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	HYRIM 2004, 4y, PP100 D0 (18)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
¿Se efectuó una aleatorización correcta?:	sí	no lo informa	sí	sí	sí	sí	sí
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	sí	no puede inferirse de la lectura	sí	sí	sí	sí	no puede inferirse de la lectura
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	sí, salvo fumadores, hipertensión	sí, salvo consumo alcohol y edad en mujeres	sí, salvo exfumadores	sí	sí	sí	sí, salvo fumadores
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	sí	sí	no lo explica	sí	sí	sí	no explica
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	sí	sí	sí	sí	no, pues se detuvo por beneficios	sí	sí
¿Se tienen en cuenta los abandonos para análisis de sensibilidad?:	no	sí	sí	no lo explica	sí	sí	no
¿Se tienen en cuenta las pérdidas para análisis de sensibilidad?:	no	no se explica	sí	no lo explica	sí	sí	no
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Conflictos de intereses:	No informan	No informan	Declaran	No informan	Declaran	Declaran	No informan
Financiación:	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca	Indust Fca	Indust Fca	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	Moderada	Moderada	Moderada	Alta-Moderada	Alta	Alta	Moderada-Baja

**Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos**

Los eventos cardiovasculares analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso	encontrados como efecto adverso	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso
Mortalidad por cualquier causa	Moderada	Moderada	Baja	Moderada-Baja	Alta	Alta	Baja
Mortalidad cardiovascular	Moderada	Moderada		Moderada-Baja		Alta	
Mortalidad por enfermedad coronaria	Moderada	Moderada		Moderada-Baja	Alta		
Infarto de miocardio	Moderada			Moderada-Baja	Alta	Alta	
Accidente cerebrovascular	Moderada		Baja		Alta	Alta	

<b>Tabla 3.2: Graduación de la validez de la evidencia de los ensayos clínicos mediante el sistema GRADE.</b>								
Ensayo clínico	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)
¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
¿Se efectúa una aleatorización correcta?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
¿Asignación oculta para los reclutadores?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	no puede inferirse de la lectura	sí
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?:	sí	sí	sí	sí, salvo filtrado glomerular 30-60ml/min	sí, salvo fumadores	sí	sí	sí
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:	sí, sí	sí, sí	no, no	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí	sí, sí
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:	sí	sí para su variable primaria	sí	no lo informa	sí	sí	sí	sí
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?:	no	sí	sí	sí	sí	sí	no lo explica	sí
¿Se tienen en cuenta los abandonos para análisis de sensibilidad?:	no se explica	sí	11% vs 8,4%	sí	no lo informa	sí	sí	sí
¿Se tienen en cuenta las pérdidas para análisis de sensibilidad?:	no se explica	Si	sí	sí	no lo informa	sí	Si	sí
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar (ITT)", y/o por protocolo (PP)?:	Informan por ITT	no lo informa	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT	Informan por ITT
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?:	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí	sí
Conflictos de intereses:	Declaran	No informan	Declaran	Declaran	Declaran	No informan	No informan	No informan
Financiación:	Indust Fca	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca	Indust Fca	Indust Fca + Instituciones sin ánimo de lucro	Indust Fca	Indust Fca
Validez de la evidencia para las variables primarias y secundarias proyectadas en cada ECA	Moderada	Moderada-Baja	Moderada	Moderada	Moderada	Alta	Alta-Moderada	Alta

**Validez de la evidencia en las variables analizadas para esta revisión tras evaluar definición, búsqueda, obtención y confirmación de casos**

Los eventos cardiovasculares analizados para esta revisión, ¿fueron buscados como variable primaria o secundaria, o encontrados como efecto adverso?	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso	buscados como variable primaria o secundaria	encontrados como efecto adverso	encontrados como efecto adverso	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria	buscados como variable primaria o secundaria
Mortalidad por cualquier causa	Moderada	Baja	Moderada	Baja	Baja	Alta	Alta-Moderada	Alta
Mortalidad cardiovascular	Moderada	Baja	Moderada		Baja	Alta	Alta-Moderada	Alta
Mortalidad por enfermedad coronaria	Moderada	Baja	Moderada			Alta	Alta-Moderada	Alta
Infarto de miocardio	Moderada	Baja	Moderada	Baja	Baja			Alta
Accidente cerebrovascular	Moderada	Baja	Moderada		Baja	Alta	Alta-Moderada	Alta

<b>Tabla 4.1: Esquema PICO de la revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos [actualizado a 24-ene-2018]</b>								
Ensayo clínico	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)	CAIUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	HYRIM 2004, 4y, PP100 D0 (18)	
P (población)	Nº participantes (estatina/placebo)	919 (460/459)	6605 (3304/3301)	604 (485/119)	305 (151/154)	2838 (1428/1410)	12705 (6361/6344)	568 (283/285)
	% de varones	52%	85%	0%	53%	68%	54%	100%
	Edad (años), media	62	58,2	58,5	55	61,5	65,8	57,1
	% con enfermedad CV previa	0%	0%	0%	0%	4%	0%	0%
	% con diabetes mellitus tipo 2 previa	2%	3%	0%	0%	100%	3%	0%
	% de fumadores	12%	13%	Exfum + Actual 47%	24%	24%		16%
	Presión sistólica /diastólica (mm Hg), media	131 /77	138 / 78		134 / 81	144 / 83	138 / 82	140 / 88
	Colesterol total promedio (mg/dl), media	235,3	221	243,2	261,4	207,1	201,4	228
Colesterol total promedio (mg/dl), media	155,6	150	155,6	181,4	117,2	127,8	147,7	
I / C	Intervención (I) / Control (C)	lovastatina/ placebo	lovastatina/ placebo	atorvastatina/ placebo	pravastatina/ placebo	atorvastatina/ placebo	rosuvastatina/ placebo	fluvastatina/ placebo
O (outcomes: resultados)	Media o mediana seguimiento (años)	2,83	5,2	1	3	4	5,6	4
	Mortalidad por cualquier causa	1 / 460 vs 8 / 459	80 / 3304 vs 77 / 3301	0 / 485 vs 0 / 119	1 / 151 vs 0 / 154	61 / 1428 vs 82 / 1410	334 / 6361 vs 357 / 6344	4 / 283 vs 5 / 285
	Mortalidad cardiovascular	0 / 460 vs 6 / 459	17 / 3304 vs 25 / 3301		1 / 151 vs 0 / 154		154 / 6361 vs 171 / 6344	
	Mortalidad por enfermedad coronaria	0 / 460 vs 4 / 459	11 / 3304 vs 15 / 3301		1 / 151 vs 0 / 154	18 / 1429 vs 24 / 1412		
	Infarto de miocardio	5 / 460 vs 5 / 459			1 / 151 vs 2 / 154	25 / 1429 vs 41 / 1412	45 / 6361 vs 69 / 6344	
	Accidente cerebrovascular	0 / 460 vs 5 / 459		1 / 485 vs 0 / 119		21 / 1429 vs 39 / 1412	70 / 6361 vs 99 / 6344	
<b>Abreviaturas:</b> PICO: Población, Intervención, Comparador o Control, Outcomes o Resultados; CV: cardiovascular.								

<b>Tabla 4.2 Esquema PICO de la revisión sistemática GRADE de ensayos clínicos [actualizado a 24-ene-2018]</b>									
Ensayo clínico	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	
<b>P (población)</b>	Nº participantes (estatina/placebo)	17802 (8901/8901)	426 (214/212)	7832 (3866/3966)	984 (702/282)	508(254/254)	864 (433/431)	1905 (959/946)	6595(3302/3293)
	% de varones	62%	100%	31,5%	60%	40%	64,5%	62%	100%
	Edad (años), media	66	57	58,3	57	58	51,3	61,1	55,2
	% con enfermedad CV previa	0%	8%	0%	0%	0%	3%	0%	4%
	% con diabetes mellitus tipo 2 previa	0%	3%	21%	0%	0%	3%	100%	1%
	% de fumadores	16%	26%	21%	5%	16%	40%	13%	44%
	Presión sistólica/diastólica (mm Hg), media	134 / 80	136 / 86	132 / 79	125 / 78	136 / 84	130 / 76	133 / 77	136 / 84
	Colesterol total promedio (mg/dl), media	186	259,1	242,5	230	263	224	195	272
Colesterol total promedio (mg/dl), media	108	189,5	156,6	155	181	155	114	192	
<b>I / C</b>	Intervención (I) / Control (C)	rosuvastatina/ placebo	pravastatina/ placebo	rosuvastatina/ placebo	rosuvastatina/ placebo	pravastatina/ placebo	pravastatina/ placebo	atorvastatina/ placebo	pravastatina/ placebo
<b>O (outcomes: resultados)</b>	Media o mediana seguimiento (años)	1,9	3	5,3	2	2,6	3,8	4	4,9
	Mortalidad por cualquier causa	198 / 8901 vs 247 / 8901	4 / 214 vs 3 / 212	55 / 3866 vs 9 / 3966	1 / 700 vs 0 / 281	1 / 254 vs 0 / 254	10 / 433 vs 8 / 431	44 / 959 vs 41 / 946	106 / 3302 vs 135 / 3293
	Mortalidad cardiovascular	28 / 8901 vs 30 / 8901	2 / 214 vs 2 / 212	11 / 3866 vs 18 / 3966		1 / 254 vs 0 / 254	4 / 433 vs 4 / 431	24 / 959 vs 19 / 946	50 / 3302 vs 73 / 3293
	Mortalidad por enfermedad coronaria	9 / 8901 vs 6 / 8901	2 / 24 vs 2 / 212	7 / 3866 vs 13 / 3966			9 / 433 vs 16 / 431	24 / 959 vs 19 / 946	38 / 3302 vs 52 / 3293
	Infarto de miocardio	22 / 8901 vs 62 / 8901	3 / 212 vs 6 / 212	16 / 3866 vs 30 / 3966	2 / 700 vs 0 / 281	1 / 254 vs 3 / 254			143 / 3302 vs 204 / 3293
	Accidente cerebrovascular	33 / 8901 vs 64 / 8901	2 / 214 vs 4 / 212	50 / 3866 vs 62 / 3966		1 / 254 vs 0 / 254	7 / 433 vs 4 / 431	27 / 959 vs 29 / 946	46 / 3302 vs 51 / 3293
<b>Abreviaturas:</b> PICO: Población, Intervención, Comparador o Control, Outcomes o Resultados; CV: cardiovascular.									

**Tabla 5: Mortalidad total con Estatinas frente a Placebo en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular.**

Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Estatinas	% Eventos/año, Grupo Estatinas	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo	% Eventos/año, Grupo Placebo	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	ECA		2,83	1 / 460	0,08%	8 / 459	0,62%	62	0,2%	0,12 (0,02-0,99)			Moderada
	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	ECA		5,2	80 / 3304	0,47%	77 / 3301	0,45%	58,2	8,0%	1,04 (0,76-1,41)			Moderada
	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)	ECA		1	0 / 485	0,00%	0 / 119	0,00%	58,5		No estimable			Baja
	CAIUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	ECA		3	1 / 151	0,22%	0 / 154	0,00%	55	0,1%	3,06 (0,13-74,51)			Moderada-Baja
	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	ECA		4	61 / 1428	1,07%	82 / 1410	1,45%	61,5	7,4%	0,73 (0,53-1,01)			Alta
	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	ECA		5,6	334 / 6361	0,94%	357 / 6344	1,00%	65,8	36,5%	0,93 (0,81-1,08)			Alta
	HYRIM 2004, 4y, PP100 D0 (18)	ECA		4	4 / 283	0,35%	5 / 285	0,44%	57,1	0,5%	0,81 (0,22-2,97)			Baja
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	ECA		1,9	198 / 8901	1,17%	247 / 8901	1,46%	66	22,6%	0,80 (0,67-0,96)			Moderada
	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	ECA		3	4 / 214	0,62%	3 / 212	0,47%	57	0,3%	1,32 (0,30-5,83)			Baja
	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	ECA		5,3	55 / 3866	0,27%	79 / 3966	0,38%	58,3	6,6%	0,71 (0,51-1,00)			Moderada
	METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	ECA		2	1 / 700	0,07%	0 / 281	0,00%	57	0,1%	1,21 (0,05-29,54)			Baja
	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	ECA		2,6	1 / 254	0,15%	0 / 254	0,00%	58	0,1%	3,00 (0,12-73,30)			Baja
	PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	ECA		3,8	10 / 433	0,61%	8 / 431	0,49%	51,3	0,9%	1,24 (0,50-3,12)			Alta
	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	ECA		2,4	44 / 959	1,91%	41 / 946	1,81%	60,4	4,4%	1,06 (0,70-1,60)			Alta-Moderada
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	ECA		4,9	106 / 3302	0,66%	135 / 3293	0,84%	55,2	12,3%	0,78 (0,61-1,01)			Alta
<b>Total estudios:</b>	<b>15</b>		<b><math>I^2 = 0\%</math></b>	<b>4,0</b>	<b>900 / 31101</b>	<b>0,74%</b>	<b>1042 / 30356</b>	<b>0,86%</b>	<b>61,8</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,87 (0,79-0,94)</b>			<b>Alta-Moderada</b>

		<b>Mortalidad total, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>				% Eventos, Grupo Estatinas	% Eventos, Grupo Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al	<b>0,86%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>61,8</b>	años de edad	<b>0,75%</b>	<b>0,86%</b>	<b>0,87 (0,79-0,94)</b>	0,11% (0,05% a 0,18%)	<b>895 (554 a 1938)</b>	<b>por año</b>
	Aplicando al	<b>3,40%</b>	de eventos estimados en el control en	<b>4,0</b>	años de seguimiento	<b>2,96%</b>	<b>3,40%</b>	<b>0,87 (0,79-0,94)</b>	0,44% (0,20% a 0,71%)	<b>226 (140 a 490)</b>	<b>en 4 años</b>
<b>ESPAÑA</b>	Aplicando al	<b>0,77%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>60-64</b>	años de edad	<b>0,67%</b>	<b>0,77%</b>	<b>0,87 (0,79-0,94)</b>	0,10% (0,05% a 0,16%)	<b>997 (617 a 2159)</b>	<b>por año</b>
	Aplicando al	<b>3,06%</b>	de eventos estimados en el control en	<b>4,0</b>	años de seguimiento	<b>2,66%</b>	<b>3,06%</b>	<b>0,87 (0,79-0,94)</b>	0,40% (0,18% a 0,64%)	<b>252 (156 a 545)</b>	<b>en 4 años</b>
		<b>Mortalidad total, si aplicamos el Modelo de efectos fijos</b>				% Eventos, Grupo Estatinas	% Eventos, Grupo Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al	<b>0,86%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>61,8</b>	años de edad	<b>0,75%</b>	<b>0,86%</b>	<b>0,87 (0,79-0,94)</b>	0,11% (0,05% a 0,18%)	<b>895 (554 a 1938)</b>	<b>por año</b>
								<b>INTERVALO DE PREDICCIÓN: 0,87 (0,78-0,95)</b>			

Tabla 6: Mortalidad cardiovascular con Estatinas frente a Placebo en población con ≥ 90% en prevención primaria cardiovascular.															
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Estatinas	% Eventos/año, Grupo Estatinas	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo	% Eventos/año, Grupo Placebo	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
9	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	ECA		2,83	0 / 460	0,00%	6 / 459	0,46%	62	0,3%	0,08 (0,00-1,36)			Moderada	
	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	ECA		5,2	17 / 3304	0,10%	25 / 3301	0,15%	58,2	6,4%	0,68 (0,37-1,26)			Moderada	
	CAIUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	ECA		1	1 / 151	0,66%	0 / 154	0,00%	55	0,2%	3,06 (0,13-74,51)			Moderada-Baja	
	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	ECA		3	154 / 6361	0,81%	171 / 6344	0,90%	65,8	52,0%	0,90 (0,72-1,11)			Alta	
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	ECA		4	28 / 8901	0,08%	30 / 8901	0,08%	66	9,1%	0,93 (0,56-1,56)			Moderada	
	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	ECA		5,6	2 / 214	0,17%	2 / 212	0,17%	57	0,6%	0,99 (0,14-6,97)			Baja	
	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	ECA		4	11 / 3866	0,07%	18 / 3966	0,11%	58,3	4,3%	0,63 (0,30-1,33)			Moderada	
	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	ECA		1,9	1 / 254	0,21%	0 / 254	0,00%	58	0,2%	3,00 (0,12-73,30)			Baja	
	PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	ECA		3	4 / 433	0,31%	4 / 431	0,31%	51,3	1,3%	1,00 (0,25-3,95)			Alta	
	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	ECA		5,3	24 / 959	0,47%	19 / 946	0,38%	60,4	6,8%	1,25 (0,69-2,26)			Alta-Moderada	
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	ECA		2	50 / 3302	0,76%	73 / 3293	1,11%	55,2	18,9%	0,68 (0,48-0,98)			Alta	
<b>Total estudios:</b>	<b>11</b>		<b>I<sup>2</sup> = 0%</b>	<b>3,7</b>	<b>292 / 28205</b>	<b>0,28%</b>	<b>348 / 28261</b>	<b>0,34%</b>	<b>62,0</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,85 (0,73-0,99)</b>			<b>Alta-Moderada</b>	
<b>Mortalidad cardiovascular, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>										% Eventos, Grupo Estatinas	% Eventos, Grupo Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	<b>0,34%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>62,0</b>	años de edad	0,29%	0,34%	<b>0,85 (0,75-0,99)</b>	0,05% (0% a 0,08%)	<b>1986 (1192 a 29793)</b>	por año				
	Aplicando al	<b>1,23%</b>	de eventos estimados en el control en	<b>3,7</b>	años de seguimiento	1,05%	1,23%	<b>0,85 (0,75-0,99)</b>	0,18% (0,01% a 0,31%)	<b>541 (325 a 8122)</b>	en 3,7 años				
ESPAÑA	Aplicando al	<b>0,17%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>60-64</b>	años de edad	0,14%	0,17%	<b>0,85 (0,75-0,99)</b>	0,03% (0% a 0,04%)	<b>3924 (2355 a 58867)</b>	por año				
	Aplicando al	<b>0,62%</b>	de eventos estimados en el control en	<b>3,7</b>	años de seguimiento	0,53%	0,62%	<b>0,85 (0,75-0,99)</b>	0,09% (0,01% a 0,16%)	<b>1070 (642 a 16048)</b>	en 3,7 años				
<b>Mortalidad cardiovascular, si aplicamos el Modelo de efectos fijos</b>										% Eventos, Grupo Estatinas	% Eventos, Grupo Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	<b>0,34%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>62,0</b>	años de edad	0,29%	0,34%	<b>0,85 (0,75-0,99)</b>	0,05% (0% a 0,08%)	<b>1986 (1192 a 29793)</b>	por año				
<b>INTERVALO DE PREDICIÓN:</b>											<b>0,85 (0,71-1,01)</b>				



Tabla 7: Enfermedad coronaria fatal con Estatinas frente a Placebo en población con ≥ 90% en prevención primaria cardiovascular.														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Estatinas	% Eventos/año, Grupo Estatinas	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo	% Eventos/año, Grupo Placebo	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
9	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	ECA		2,83	0 / 460	0,00%	4 / 459	0,31%	62	1,3%	0,11 (0,01-2,05)			Moderada
	AFCAPS 1998, 5,2y, PP99 D2,5 (13)	ECA		5,2	11 / 3304	0,06%	15 / 3301	0,09%	58,2	11,9%	0,73 (0,34-1,59)			Moderada
	CAIUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	ECA		3	1 / 151	0,22%	0 / 154	0,00%	55	1,1%	3,06 (0,13-74,51)			Moderada-Baja
	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	ECA		4	18 / 1429	0,31%	24 / 1412	0,42%	61,5	15,9%	0,74 (0,40-1,36)			Alta
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	ECA		1,9	9 / 8901	0,05%	6 / 8901	0,04%	66	8,0%	1,50 (0,53-4,21)			Moderada
	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	ECA		3	2 / 24	2,78%	2 / 212	0,31%	57	2,8%	8,83 (1,30-59,89)			Baja
	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	ECA		5,3	7 / 3866	0,03%	13 / 3966	0,06%	58,3	9,5%	0,55 (0,22-1,38)			Moderada
	PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	ECA		3,8	9 / 433	0,55%	16 / 431	0,98%	51,3	11,4%	0,56 (0,25-1,25)			Alta
	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	ECA		2,4	24 / 959	1,04%	19 / 946	0,84%	60,4	16,2%	1,25 (0,69-2,26)			Alta-Moderada
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	ECA		4,9	38 / 3302	0,23%	52 / 3293	0,32%	55,2	22,0%	0,73 (0,48-1,10)			Alta
<b>Total estudios:</b>	<b>10</b>		<b>I<sup>2</sup> = 31%</b>	<b>3,6</b>	<b>119 / 22829</b>	<b>0,14%</b>	<b>151 / 23075</b>	<b>0,18%</b>	<b>61,0</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,85 (0,61-1,19)</b>			<b>Alta-Moderada</b>
<b>Enfermedad coronaria fatal, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>						<b>% Eventos, Grupo Estatinas</b>	<b>% Eventos, Grupo Placebo</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>				
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al	<b>0,18%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de		<b>61,0</b>	años de edad	0,15%	0,18%	<b>0,85 (0,61-1,19)</b>	0,03% (-0,03% a 0,07%)	3673 (1413 a -2899)	<b>por año</b>		
	Aplicando al	<b>0,65%</b>	de eventos estimados en el control en	<b>3,6</b>	años de seguimiento	0,56%	0,65%	<b>0,85 (0,61-1,19)</b>	0,1% (-0,12% a 0,26%)	1019 (392 a -805)	<b>en 3,6 años</b>			
<b>ESPAÑA</b>	Aplicando al	<b>0,05%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de		<b>60-64</b>	años de edad	0,04%	0,05%	<b>0,85 (0,61-1,19)</b>	0,01% (-0,01% a 0,02%)	12866 (4948 a -10157)	<b>por año</b>		
	Aplicando al	<b>0,19%</b>	de eventos estimados en el control en	<b>3,6</b>	años de seguimiento	0,16%	0,19%	<b>0,85 (0,61-1,19)</b>	0,03% (-0,04% a 0,07%)	3570 (1373 a -2818)	<b>en 3,6 años</b>			
<b>Enfermedad coronaria fatal, si aplicamos el Modelo de efectos fijos [no aplicable porque hay una variabilidad en los efectos de los ensayos individuales, Tau<sup>2</sup>= 0,09]</b>						<b>% Eventos, Grupo Estatinas</b>	<b>% Eventos, Grupo Placebo</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>				
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al	<b>0,18%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de		<b>61,0</b>	años de edad	0,15%	0,18%	<b>0,82 (0,62-1,05)</b>	0,03% (-0,01% a 0,07%)	3061 (1450 a -11018)	<b>por año</b>		
<b>INTERVALO DE PREDICCIÓN:</b>										<b>0,85 (0,48-1,49)</b>				

Tabla 8: Infarto de miocardio con Estatinas frente a Placebo en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular.														
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Estatinas	% Eventos/año, Grupo Estatinas	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo	% Eventos/año, Grupo Placebo	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas			
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia
8	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	ECA		2,83	5 / 460	0,38%	5 / 459	0,38%	62	1,5%	1,00 (0,29-3,42)			Moderada
	CAIUS 1996, 3y, PP100 D0 (15)	ECA		3	1 / 151	0,22%	2 / 154	0,43%	55	0,4%	0,51 (0,05-5,56)			Moderada-Baja
	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	ECA		4	25 / 1429	0,44%	41 / 1412	0,73%	61,5	9,6%	0,60 (0,37-0,99)			Alta
	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	ECA		5,6	45 / 6361	0,13%	69 / 6344	0,19%	65,8	16,6%	0,65 (0,45-0,95)			Alta
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	ECA		1,9	22 / 8901	0,13%	62 / 8901	0,37%	66	9,9%	0,35 (0,22-0,58)			Moderada
	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	ECA		3	3 / 212	0,47%	6 / 212	0,94%	57	1,2%	0,50 (0,13-1,97)			Baja
	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	ECA		5,3	16 / 3866	0,08%	30 / 3966	0,14%	58,3	6,4%	0,55 (0,30-1,00)			Moderada
	METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	ECA		2	2 / 700	0,14%	0 / 281	0,00%	57	0,3%	2,01 (0,10-41,76)			Baja
	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	ECA		2,6	1 / 254	0,15%	3 / 254	0,45%	58	0,5%	0,33 (0,03-3,18)			Baja
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	ECA		4,9	143 / 3302	0,88%	204 / 3293	1,26%	51,3	53,6%	0,70 (0,57-0,86)			Alta
<b>Total estudios:</b>	<b>10</b>		<b><math>I^2 = 0\%</math></b>	<b>3,9</b>	<b>263 / 25636</b>	<b>0,26%</b>	<b>422 / 25276</b>	<b>0,43%</b>	<b>62,1</b>	<b>100,0%</b>	<b>0,86 (0,75-0,98)</b>			<b>Alta-Moderada</b>
<b>Infarto de miocardio, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios</b>									<b>% Eventos, Grupo Estatinas</b>	<b>% Eventos, Grupo Placebo</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al	<b>0,43%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>62,1</b>	años de edad	0,27%	0,43%	<b>0,63 (0,54-0,73)</b>	0,16% (0,12% a 0,2%)	<b>633 (509 a 868)</b>	<b>por año</b>			
	Aplicando al	<b>1,66%</b>	de eventos estimados en el control en	<b>3,9</b>	años de seguimiento	1,05%	1,66%	<b>0,63 (0,54-0,73)</b>	0,61% (0,45% a 0,76%)	<b>163 (131 a 223)</b>	<b>en 3,9 años</b>			
<b>ESPAÑA</b>	Aplicando al	<b>0,23%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>60-64</b>	años de edad	0,14%	0,23%	<b>0,63 (0,54-0,73)</b>	0,08% (0,06% a 0,11%)	<b>1179 (949 a 1616)</b>	<b>por año</b>			
	Aplicando al	<b>0,89%</b>	de eventos estimados en el control en	<b>3,9</b>	años de seguimiento	0,56%	0,89%	<b>0,63 (0,54-0,73)</b>	0,33% (0,24% a 0,41%)	<b>303 (244 a 415)</b>	<b>en 3,9 años</b>			
<b>Infarto de miocardio, si aplicamos el Modelo de efectos fijos</b>									<b>% Eventos, Grupo Estatinas</b>	<b>% Eventos, Grupo Placebo</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	
<b>METAANÁLISIS</b>	Aplicando al	<b>0,43%</b>	de eventos/año en el control, para una edad media de	<b>62,1</b>	años de edad	0,27%	0,43%	<b>0,63 (0,54-0,73)</b>	0,16% (0,12% a 0,2%)	<b>633 (509 a 868)</b>	<b>por año</b>			
<b>INTERVALO DE PREDICCIÓN: 0,63 (0,23-1,41)</b>														

Tabla 9: Accidente cerebrovascular con Estatinas frente a Placebo en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular.															
Puntuación ordinal de importancia o aversión al riesgo	Estudios individuales	Diseño	Heterogeneidad	Años de seguimiento (media o mediana)	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Estatinas	% Eventos/año, Grupo Estatinas	Nº Eventos / total pacientes; Grupo Placebo	% Eventos/año, Grupo Placebo	Edad media, años	Peso de los estudios (modelo efectos aleatorios)	Cálculo por incidencias acumuladas				
											RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Validez de la evidencia	
9	ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	ECA		2,83	0 / 460	0,00%	5 / 459	0,38%	62	0,4%	0,09 (0,01-1,64)			Moderada	
	BONE 2007, 1y, PP100 D0 (14)	ECA		1	1 / 485	0,21%	0 / 119	0,00%	58,5	0,3%	0,74 (0,03-18,07)			Baja	
	CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	ECA		4	21 / 1429	0,37%	39 / 1412	0,69%	61,5	10,3%	0,53 (0,31-0,90)			Alta	
	HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	ECA		5,6	70 / 6361	0,20%	99 / 6344	0,28%	65,8	24,7%	0,71 (0,52-0,96)			Alta	
	JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	ECA		1,9	33 / 8901	0,20%	64 / 8901	0,38%	66	15,1%	0,52 (0,34-0,78)			Moderada	
	KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	ECA		3	2 / 214	0,31%	4 / 212	0,63%	57	1,1%	0,50 (0,09-2,68)			Baja	
	MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	ECA		5,3	50 / 3866	0,24%	62 / 3966	0,29%	58,3	18,4%	0,83 (0,57-1,20)			Moderada	
	PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	ECA		2,6	1 / 254	0,15%	0 / 254	0,00%	58	0,3%	3,00 (0,12-73,30)			Baja	
	PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	ECA		3,8	7 / 433	0,43%	4 / 431	0,24%	51,3	2,1%	1,74 (0,51-5,91)			Alta	
	SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	ECA		2,4	27 / 959	1,17%	29 / 946	1,28%	60,4	10,6%	0,92 (0,55-1,54)			Alta-Moderada	
	WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	ECA		4,9	46 / 3302	0,28%	51 / 3293	0,32%	55,2	16,6%	0,90 (0,61-1,34)			Alta	
Total estudios:	11		$I^2 = 11\%$	3,8	258 / 26664	0,25%	357 / 26337	0,35%	62,5	100,0%	0,73 (0,61-0,87)			Alta-Moderada	
Accidente cerebrovascular, si aplicamos el Modelo de efectos aleatorios										% Eventos, Grupo Estatinas	% Eventos, Grupo Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,35%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,5	años de edad	0,26%	0,35%	0,73 (0,61-0,87)	0,09% (0,05% a 0,14%)	1057 (732 a 2195)	por año				
	Aplicando al	1,35%	de eventos estimados en el control en	3,8	años de seguimiento	0,98%	1,35%	0,73 (0,61-0,87)	0,36% (0,18% a 0,53%)	275 (190 a 571)	en 3,8 años				
ESPAÑA	Aplicando al	0,29%	de eventos/año en el control, para una edad media de	60-64	años de edad	0,21%	0,29%	0,73 (0,61-0,87)	0,08% (0,04% a 0,11%)	1281 (887 a 2660)	por año				
	Aplicando al	1,11%	de eventos estimados en el control en	3,8	años de seguimiento	0,81%	1,11%	0,73 (0,61-0,87)	0,3% (0,14% a 0,43%)	333 (231 a 692)	en 3,8 años				
Accidente cerebrovascular, si aplicamos el Modelo de efectos fijos										% Eventos, Grupo Estatinas	% Eventos, Grupo Placebo	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
METAANÁLISIS	Aplicando al	0,35%	de eventos/año en el control, para una edad media de	62,5	años de edad	0,29%	0,40%	0,73 (0,62-0,86)	0,11% (0,06% a 0,15%)	921 (672 a 1554)	por año				
INTERVALO DE PREDICCIÓN:											0,73 (0,50-1,08)				

**Tabla 10.1: Hoja de información al usuario (Fact Box)****Estatinas frente a placebo en personas sin enfermedad cardiovascular (prevención primaria CV)**

Número esperable de **españoles de 60-65 años que padecen un evento**, durante 3,5 años de tratamiento y seguimiento con estatina o con placebo, aplicando los resultados de la Revisión Sistemática GRADE(\*) a los riesgos basales de España.

	De cada 1.000 personas tomando estatinas	De cada 1.000 personas tomando placebo
<b>Beneficios (personas que padecen un evento)</b>		
Mortalidad por cualquier causa	23	27
Mortalidad cardiovascular	5	6
Mortalidad por enfermedad coronaria	2	2
Infarto de miocardio	5	8
Accidente cerebrovascular	7	10
<b>Daños añadidos (personas que padecen un evento)</b>		
Incidencia de Diabetes mellitus tipo 2	9	8
Mialgia	100	55

(\*) Sánchez Robles GA, et al. Revisión GRADE de estatinas en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular. Sección 2: Variables de beneficio cardiovascular asociadas a estatinas. [Actualizado a 24-ene-2018.] Página web [evalmed.es](http://evalmed.es) 22-feb-2018, Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revison-grade-de-estatinas-en-prevencion-primaria-cardiovascular-seccion-1-diseno-material-y-metodos-actualizado-a-24-ene-2018-y-seccion-2-variables-de-beneficio-cardiovascular-asociadas-a-estatinasactualizado-a-24-ene-2018-oficina>

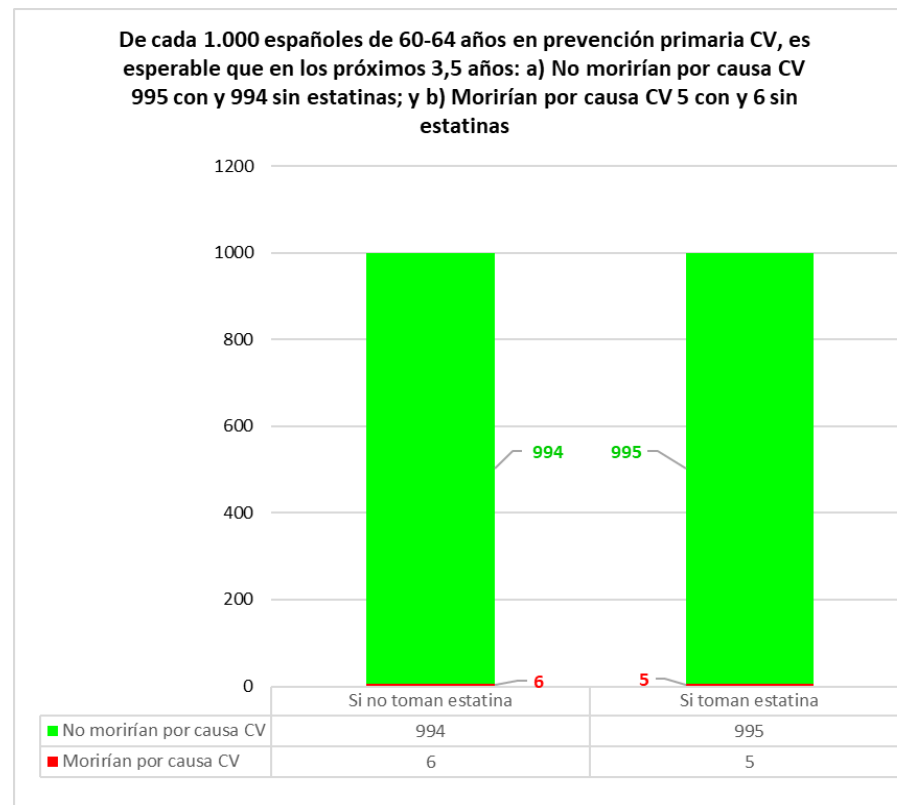
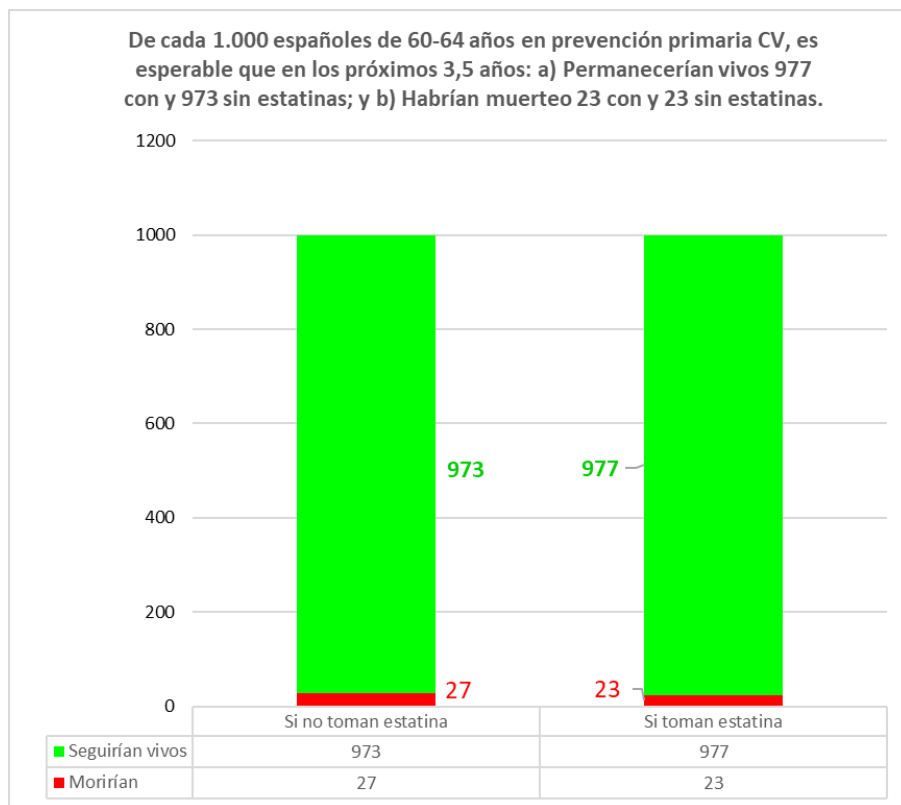
**Tabla 10.2: Hoja de información al usuario (Fact Box)****Estatinas frente a placebo en personas sin enfermedad cardiovascular (prevención primaria CV)**

Número esperable de **españoles de 60-65 años que permanecen sin evento**, durante **3,5 años de tratamiento y seguimiento** con estatina o con placebo, aplicando los resultados de la Revisión Sistemática GRADE(\*) a los riesgos basales de España.

	De cada 1.000 personas tomando estatinas	De cada 1.000 personas tomando placebo
<b>Beneficios (personas que permanecen sin evento)</b>		
Mortalidad por cualquier causa	<b>977</b>	<b>973</b>
Mortalidad cardiovascular	<b>995</b>	<b>994</b>
Mortalidad por enfermedad coronaria	<b>998</b>	<b>998</b>
Infarto de miocardio	<b>995</b>	<b>992</b>
Accidente cerebrovascular	<b>993</b>	<b>990</b>
<b>Daños añadidos (personas que permanecen sin evento)</b>		
Incidencia de Diabetes mellitus tipo 2	<b>991</b>	<b>992</b>
Mialgia	<b>900</b>	<b>945</b>

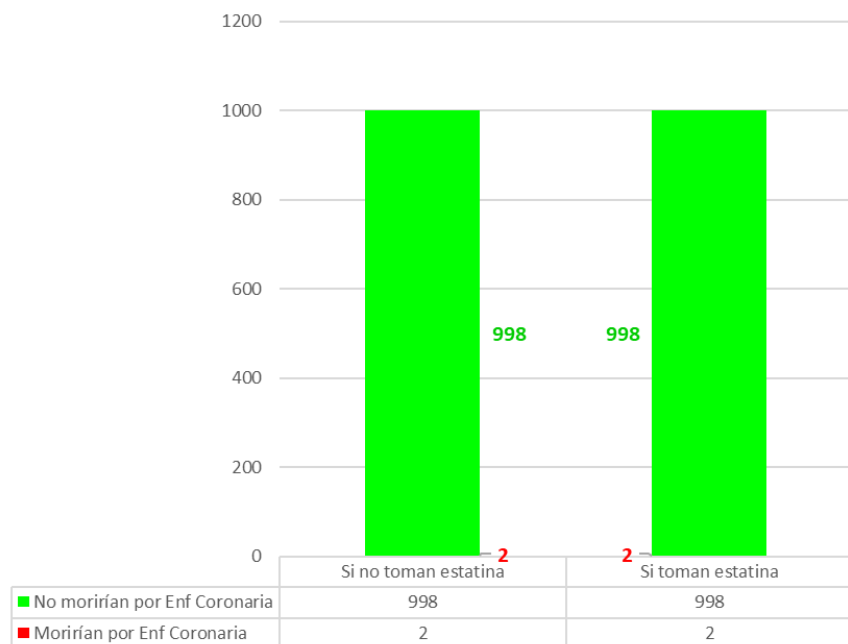
(\*) Sánchez Robles GA, et al. Revisión GRADE de estatinas en población con  $\geq 90\%$  en prevención primaria cardiovascular. Sección 2: Variables de beneficio cardiovascular asociadas a estatinas. [Actualizado a 24-ene-2018.] Página web [evalmed.es](http://evalmed.es) 22-feb-2018, Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revison-grade-de-estatinas-en-prevencion-primaria-cardiovascular-seccion-1-diseno-material-y-metodos-actualizado-a-24-ene-2018-y-seccion-2-variables-de-beneficio-cardiovascular-asociadas-a-estatinasactualizado-a-24-ene-2018-oficina>

## Gráficos 1 a 7

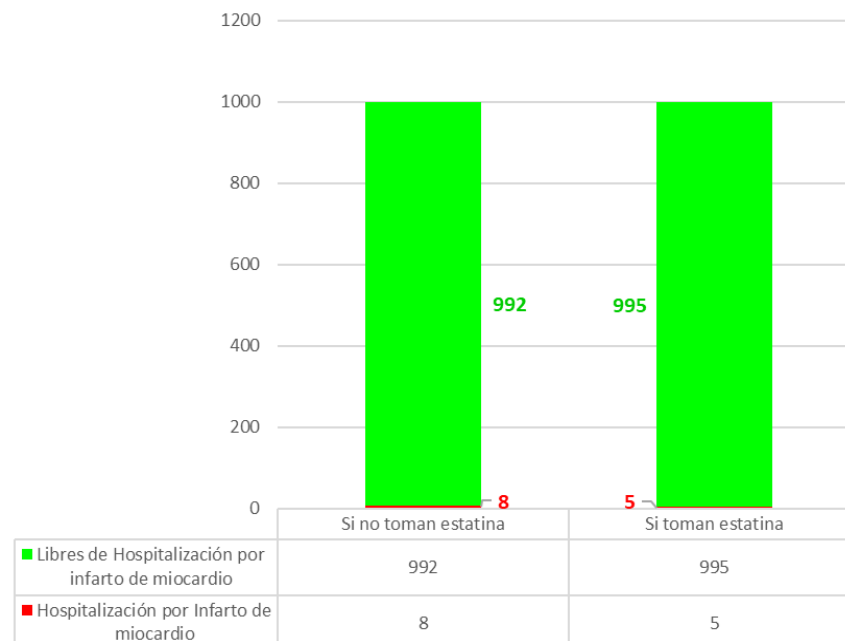




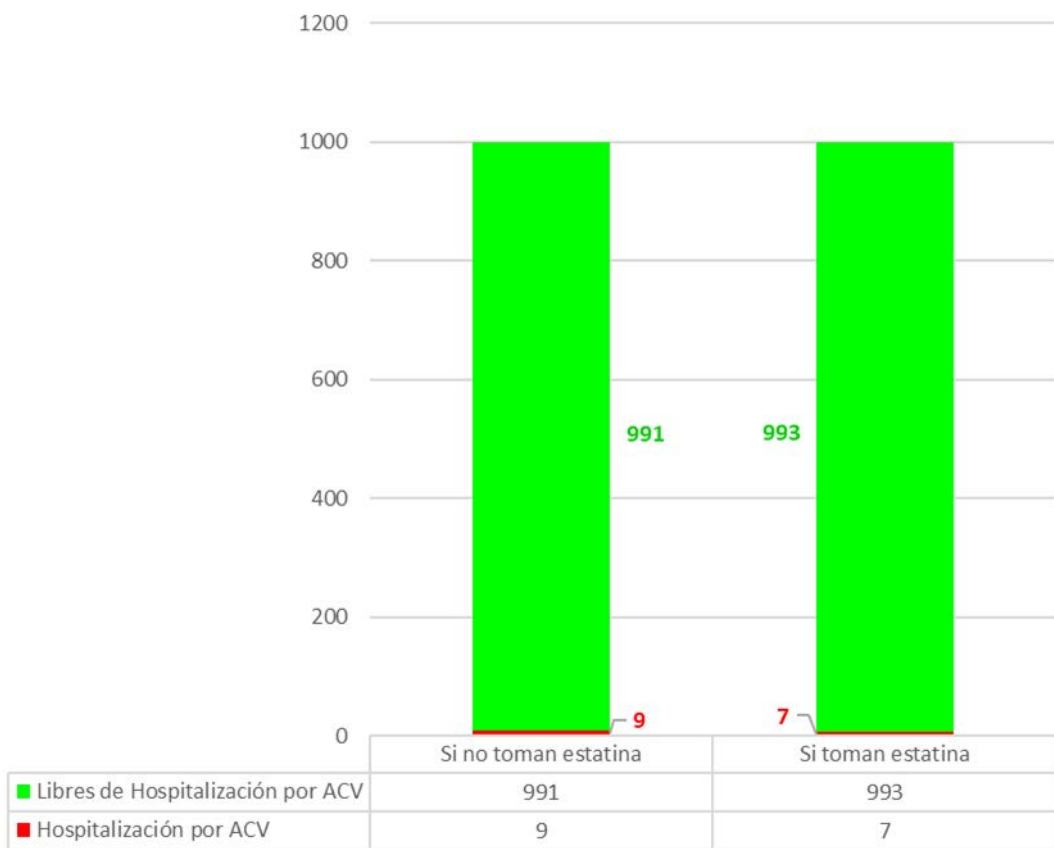
De cada 1.000 españoles de 60-64 años en prevención primaria CV, es esperable que en los próximos 3,5 años no mueran por Enfermedad coronaria 998 y que mueran por Enfermedad Coronaria 2, tomando estatinas o sin tomarlas.



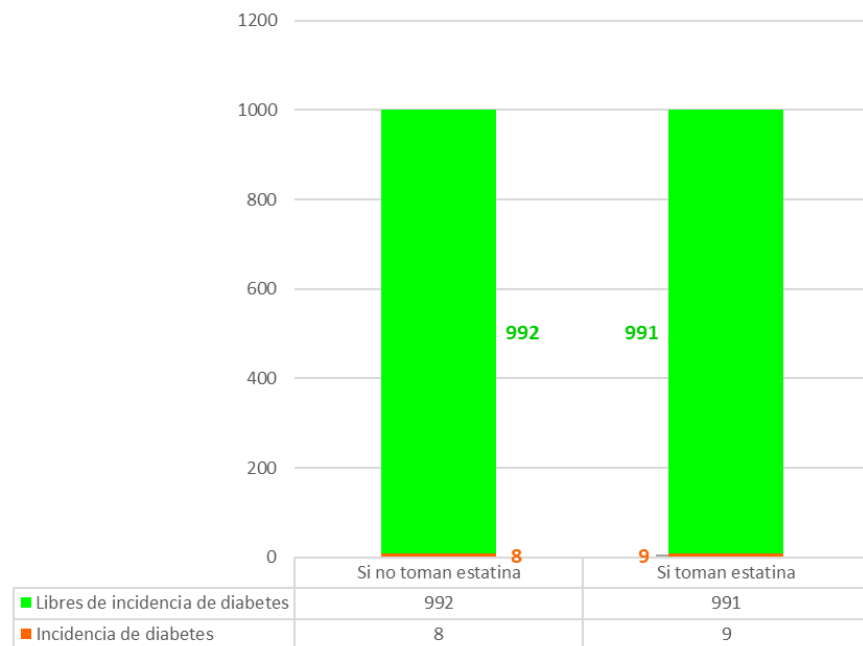
De cada 1.000 españoles de 60-64 años en prevención primaria CV, es esperable que en los próximos 3,5 años: a) Estén libres de Hosp por IAM 995 con y 992 sin estatinas; y b) Se hospitalizarían por IAM 5 con y 8 sin estatinas.



De cada 1.000 españoles de 60-64 años en prevención primaria CV, es esperable que en los próximos 3,5 años: a) estarían libres de ACV 993 con y 991 sin estatinas; y b) tendrían ACV 7 con y 9 sin estatinas.



De cada 1.000 españoles de 60-64 años en prevención primaria CV, es esperable que en los próximos 3,5 años: a) Estarían libres de incidencia de diabetes 991 con y 992 sin estatinas; y b) Tendrían una incidencia de diabetes 9 con y 8 sin estatinas.



De cada 1.000 españoles de 60-64 años en prevención primaria CV, es esperable que en los próximos 3,5 años: a) Estén libres de mialgia 900 con y 945 sin estatinas; y b) Tendrían mialgia 100 con y 55 sin estatinas.

