

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Evolocumab y resultados clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, on behalf of the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–22.

Abreviaturas: CEI: coste eficacia incremental; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; EMA: agencia europea de medicamentos; HDL: lipoproteína de alta densidad; Hosp: hospitalización por ...; HR: hazard ratio; IM: infarto de miocardio; LDL: lipoproteína de baja densidad; IQR: rango intercuartílico entre el percentil 25 y 75; LSN: límite superior a la normalidad en las pruebas de laboratorio; NND: número necesario a tratar con la intervención para dañar a 1 paciente más que con el control; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: New York Heart Association; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RevasCoron: revascularización coronaria; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR riesgo relativo.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y riesgos hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza (IC) al 90% y 95%, tanto por “incidencias crudas acumuladas” como a partir de los HR que proporcionan los investigadores, Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 90% y 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en:

http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y
http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

Epidemiológicamente, la reducción del colesterol en sangre se asocia a una reducción de la morbimortalidad, pero esto puede no ser aplicable en la misma medida a todo mecanismo de acción o situación clínica, ya que cada uno de los eventos cardiovasculares son multicausales, y son múltiples las interacciones de los fármacos con las moléculas de cada organismo humano, una de las cuales es la seleccionada para explicar un mecanismo de acción. Debido a que la misión de tratamiento de las “dislipemias” es reducir los riesgos de los eventos cardiovasculares aumentados, lo que importa a los usuarios son las magnitudes de los resultados en salud, siendo los niveles sanguíneos de colesterol un objetivo secundario condicionado al cumplimiento de los anteriores.

Evolocumab¹ es un anticuerpo monoclonal que inhibe la proproteína convertasa subtilixina kexina tipo 9 (PCSK9), autorizado para su comercialización en el tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes con hipercolesterolemia familiar y en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, con mal control lipémico con estatinas (refiriéndose a un col-LDL > 100mg/dl).

Para su autorización por las agencias reguladoras, evolocumab mostró una mayor disminución del colesterol LDL en sangre, comparado con estatinas, ezetimba o placebo, pero no se presentaron ensayos clínicos que buscaran la reducción de eventos cardiovasculares como variable principal.

El presente estudio FOURIER se planteó investigar si evolocumab, en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, añadido a la terapia hipolipemiente estándar, también se asocia con una disminución en la incidencia de enfermedad y mortalidad cardiovascular. Este es el único estudio que busca resultados en salud de los que constan en la ampliación del expediente inicial de autorización de la EMA².

¹ La nomenclatura de la OMS para la DCI, desglosa esta denominación en: 1) “evolo”: prefijo elegido por el fabricante; 2) diana “c”: cardiovascular; 3) origen “u”: humano; 4) anticuerpo “mab”: monoclonal.

² http://ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Averiguar si, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, el tratamiento con estatina más evolocumab reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular respecto a si son tratados con estatina más placebo.

Duración: 4,83 años (58 meses).

B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio paralelo, aleatorizado, controlado con placebo. Los investigadores informan que calcularon el tamaño de la muestra con una significación estadística del 5% y potencia del 90%, esperando el grupo de control un 2% de primeros eventos/año durante 3,33 años³ para la variable combinada [Mortalidad cardiovascular, Infarto de miocardio o Ictus], y esperando un HR = 0,85. Basaron esta estimación del HR en un metaanálisis de la CTTC (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) que asocia una reducción del riesgo relativo del 1% en eventos mayores (Mortalidad coronaria, IM, Ictus o RevasCoron) por cada 1,8 mg/dl de disminución de LDL. Asumiendo unas pérdidas del 3%, según nuestros cálculos, dado que deben distanciarse como mínimo 1,96 desviaciones estándar por alfa = 0,05 y 1,28 desviaciones estándar por beta = 0,1, son necesarios 13.341 pacientes por grupo, a los que corresponderían 1.648 eventos (889 para la intervención y 759 para el control). Los investigadores, sin embargo, dicen que esperan 1.630 eventos y 13.500 pacientes por grupo.

Para las diferencias entre los grupos en las variables de eficacia los autores utilizaron el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, calculando la significación estadística mediante el test de log-rank. Y para sintetizar el resultado en un valor, calcularon el HR y sus intervalos de confianza al 95% mediante el modelo de regresión logística de Cox, ajustando por las covariables que sirvieron como factores de estratificación en el inicio.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
Si = Sc ^{HR} =>	1-RAi= (1-RAc) ^{HR} =>	RAi= 1 - (1-RAc) ^{HR}	
si se espera un RAc/año =	2,0%	durante	3,33 años=> que se espera un RAc =
y se espera un HR =	0,85		6,7%
entonces RAi= 1 - (1-RAc) ^{HR} =	5,7%		
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	6,66%	qA	0,933
% RA intervención	5,69%	qB	0,943
pM (=proporción Media)	0,062	qM	0,938
Para un error alfa	5%	=> z α/2 =	1,960
Para un error beta	10,00%	=> z β =	1,282
Numerador	1,22		
Denominador	0,00		
n (cada grupo) =	12.941		
2n (total) =	25.882		
Significación estadística = 5%		Si potencia estadística = 90% => error beta = 100% - 90% = 10%	
Si espero pérdidas del	3,0%	=> Total =	13.341 por grupo
Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?			
889	Nº eventos esperados en el grupo control		
759	Nº eventos esperados en el grupo intervención		
1.648	Suma de los eventos		

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

³ En el protocolo informaron que esperaban un seguimiento de 40 y 58 meses.

1º Criterios de inclusión: Edad 40 a 85 años, evidencia clínica de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (definida como antecedentes de IM, Ictus no hemorrágico o Enfermedad arterial periférica), en ayunas col-LDL \geq 70 mg/dl, o col-HDL \leq 100 mg/dl estando en tratamiento con una estatina de intensidad alta, como mínimo atorvastatina 20 mg/día (o equivalente), con o sin ezetimiba.

2º Criterios de exclusión: Insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA, taquicardia ventricular descontrolada, hipertensión descontrolada (sistólica $>$ 180 mmHg, o diastólica $>$ 110 mmHg), insuficiencia renal (Filtración Glomerular $<$ 20 ml/min/1,73m²).

D) VARIABLES DE MEDIDA QUE VAN A BUSCAR LOS INVESTIGADORES.

1º Variable primaria: “Eventos cardiovasculares mayores”, combinada compuesta por [Muerte cardiovascular, IM, Ictus, Hospitalización por angina inestable o Revascularización coronaria].

2º Variables secundarias: Combinada compuesta por [Mortalidad CV, IM o Ictus] y otras más que mostramos en la tabla de resultados.

3º Variables de seguridad: Efectos adversos de interés como efectos musculares, cataratas, reacciones en el lugar de inyección, alérgicos y neurocognitivos, y datos de laboratorio.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, 1:1 mediante un sistema informático centralizado, y fue estratificada por región geográfica y niveles de LDL al final del screening ($<$ 85 ó \geq 85 mg/dl).

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Evolocumab + terapia hipolipemiante: 13.784 pacientes.

b) Grupo de control: Placebo + terapia hipolipemiante: 13.780 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, sólo se encuentran diferencias significativas en el peso medio y en la medicación concomitante antiagregante plaquetaria. Se detallan en la **tabla 1**.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí y sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?** Sí, los eventos y los casos de diabetes de nueva aparición, los asignaron desde el comité de variables clínicas, cuyos miembros desconocían el grupo de tratamiento de los pacientes, así como los niveles plasmáticos de lípidos.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Los pacientes de ambos grupos siguieron con la terapia hipolipemiante que tuvieran previamente, a la que había que añadir, según el grupo asignado, evolocumab (140 mg cada 2 semanas, ó 420 mg mensualmente, según las preferencias del paciente) o placebo.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Mediana de 26 meses = 2,17 años [IQR 1,8 a 2,5].

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: Si, en cuanto al tiempo esperado de 40-56 meses, pero cumplió con la especificación de parada al alcanzar los 1.630 primeros eventos en la variable secundaria [Mort CV, IM o Ictus], pues al final se contabilizaron 1.829 primeros eventos.

4º Abandonos del tratamiento, discontinuación temporal, y pérdidas del seguimiento.

1. Abandonos de tratamiento totales: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 1682/13784 (12,2%) y los 1746/13780 (12,67%) abandonos de los grupos evolocumab y placebo respectivamente, $p=0,24$.

2. Abandonos de tratamiento por efectos adversos: No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 628/13784 (4,56%) y los 581/13780 (4,22%) respectivamente, $p=0,17$.

3. Pérdidas del seguimiento: Hubo 5/13784 (0,04%) y 13/13780 (0,09%) respectivamente, $p=0,06$.

5º ¿Se efectuó análisis por protocolo para el análisis de no inferioridad, y por intención de tratar para el de superioridad?: Se realizó análisis por intención de tratar para las variables de eficacia, y análisis por intención de tratar modificado para las variables de seguridad.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados:

1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables:

- 1) Mortalidad por todas las causas
- 2) Mortalidad CV total (ni por IM ni por Ictus)
- 3) Hospitalización por Angina inestable
- 4) Mortalidad CV u Hospitalización por empeoramiento de insuficiencia cardiaca

2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables:

1) Infarto de miocardio: Hubo 468/13784 (3,4%) eventos en el grupo de evolocumab frente a 639/13780 (4,64%) en el grupo placebo; RR 0,73 (0,65-0,82); RAR 1,24% (0,78% a 1,7%); NNT 81 (59 a 129) en 2,17 años, equivalente a un **NNT 175 (134 a 264) por año**.

2) Ictus: Se produjeron 207/13784 (1,5%) eventos en el grupo de evolocumab frente a 262/13780 (1,9%) en el grupo de placebo; RR 0,79 (0,66-0,95); RAR 0,4% (0,09% a 0,71%); NNT 250 (142 a 1086) en 2,17 años, equivalente a un **NNT 543 (335 a 2126) por año**.

3) Variable combinada [Mort CV, IM o Ictus]: Hubo 816/1374 (5,92%) primeros eventos en el grupo de evolocumab frente a 1013/13780 (7,35%) en el grupo placebo; RR 0,81 (IC95%, 0,74-0,88); RAR 1,43% (0,84% a 2,02%); NNT 70 (50 a 119) en 2,17 años, equivalente a un **NNT 152 (112 a 247) por año**.

4) Variable combinada [Mort CV, IM, Ictus, Hosp Angina Inestable o Revasc Coronaria]: Se contabilizaron 1344/13784 (9,75%) primeros eventos en el grupo de evolocumab frente a 1563/13780 (11,34%) en el grupo de placebo; RR 0,86 (IC 95%, 0,8-0,92); RAR 1,59% (0,87% a 2,32%); NNR 63 (43 a 115) en 2,17 años, equivalente a un **NNT 136 (97 a 242) por año**.

Mostramos los resultados más extensamente en la **tabla 2**.

3º Efectos adversos de los que informaron: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos de cualquier tipo, ni en los efectos adversos graves, así como en efectos adversos musculares, o en diabetes de nueva aparición. Hubo un aumento significativo en las reacciones en el lugar de la inyección, 296/13769 (2,15%) vs 219/13756 (1,59%), RR 1,35 (IC95%, 1,14-1,61).

Mostramos los resultados más extensamente en la **tabla 3**.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio:

1. Niveles lipídicos: Se consiguió una reducción significativa de los niveles de col-LDL a la semana

48. La media en la reducción de col-LDL fue de 92 a 36 mg/dl en el grupo de evolocumab, manteniéndose de media en 92 mg/dl en el grupo de control. La media de la reducción absoluta entre ambos fue de 56 mg/dl (IC95%, 55 a 57). En la semana 48, en el grupo de evolocumab, un 87% de los pacientes tenían LDL de 70 mg/dl o menos, 67% tenía 40 mg/dl o menos y un 42% tenían 25 mg/dl o menos, en comparación con el grupo control, cuyos porcentajes eran del 18%, 0,5% y menor del 0,1% respectivamente. ($p < 0,001$ para todas las comparaciones).

IV. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DE LOS EVALUADORES).

En pacientes con enfermedad cardiovascular, añadir evolocumab a una estatina más ezetimiba se asoció con una reducción de 56 mg/dl en los niveles sanguíneos de col-LDL. En esta variable intermedia apoyan los investigadores el beneficio, haciéndose eco asimismo de un metaanálisis de Biagent y col, en nombre de la CTTC⁴, que asoció una reducción del riesgo relativo (RRR) del 1% en eventos mayores (Mortalidad coronaria, IM, Ictus o RevasCoron) por cada 1,8 mg/dl de disminución de col-LDL. Tal juicio, sin embargo, es problemático (en términos kantianos, porque puede ser y no ser), pues en algunos estudios se encuentra una tendencia hacia la confirmación y en otros hacia la refutación. En el caso presente, si bien 56 mg/dl se habrían traducido en una RRR del 31,1% en la variable [Mortalidad coronaria, IM, Ictus o RevasCoron], se tradujeron en una RRR del 23%, según nuestros cálculos.

El 24-ene-2018, un equipo de evaluación publicamos una *Revisión GRADE de estatinas en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular GRADE*⁵, que incluyó 15 ensayos clínicos, de la que obtuvimos resultados en salud de cinco variables. Hoy hemos añadido a esa revisión las reducciones de col-LDL de los 10 ensayos que las informan (incluyendo 40.670 participantes en tratamiento y seguimiento de 3,3 años), y las hemos puesto en relación con las respectivas reducciones en los eventos de las cuatro variables que ofrecieron beneficios, al calcular para cada una de ellas el coeficiente de correlación de Pearson, y la ecuación de la recta de regresión, con sus gráficos, tal como puede verse en los **Gráficos 1.a, 1.b, 1.c, 1.d**. Tras nuestros cálculos y gráficos comprobamos que las reducciones de col-LDL no pueden explicar (y aún menos predecir) las reducciones absolutas y relativas de: a) Mortalidad por todas las causas; b) Mortalidad Cardiovascular; c) Infarto Agudo de Miocardio no fatal, ni d) Accidentes Cerebrovasculares totales. En las tres primeras variables encontramos que a más reducción del col-LDL, igual o menos RAR y RRR (es decir igual o menos reducciones de eventos). Sólo en el caso del Accidente Cerebrovascular obtuvimos una relación directa, con una RAR promedio del 0,36% al reducirse en promedio el col-LDL en 40,83 mg/dl. Sin embargo tal asociación es espuria, porque a medida que desciende el col-LDL, aumenta y disminuye erráticamente la RAR de ACV totales, con un mal modelo que explica sólo el 9,8% de la variabilidad real ($R^2 = 0,0985$), sucediendo similarmente con la RRR. Todos estos datos pueden verse exhaustivamente en el **suplemento 2**.

Para estimar los **costes directos del tratamiento**, consideramos un régimen de dosificación de 140 mg cada dos semanas para evolocumab, al PVL notificado como medicamento de dispensación hospitalaria, y 10 mg/día para ezetimiba, al PVP en la base de

⁴ 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.

⁵ 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.] Página web evalmed.es 22-feb-2018, Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-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>

datos BOT del Consejo General de Farmacéuticos⁶. Para el coste con estatinas tomamos los datos de Villa et al⁷. Así obtenemos los siguientes costes por año de tratamiento: Evolocumab: 5.358 €; Estatinas: 105 €; y Ezetimiba: 402 €.

Para obtener el coste eficacia incremental (CEI) multiplicamos la diferencia de costes entre las dos alternativas estudiadas (tratamiento hipolipemiante + Evolocumab vs tratamiento hipolipemiante + placebo) y la diferencia de eficacia. En nuestro caso la diferencia de coste es el coste anual del tratamiento con Evolocumab, y la diferencia de eficacia es el NNT ajustado por año, con sus IC 95%. Así, el coste-eficacia incremental teórico por año de evitar un nuevo evento cardiovascular mayor [Mort CV, IM, Ictus, Hosp AngInest o RevasCoron] por año oscilaría entre 519.721 y 1.296.624 euros por año. Éste junto con los costes de las variables individuales de las que podría esperarse eficacia los resumimos en el siguiente cuadro:

Coste eficacia incremental (CEI) añadir Evolocumab a la terapia estandar con estatinas + ezetimiba.						
Variable	NNT por año			CEI por año		
	Estimación puntual	Límite inferior del IC 95%	Límite superior del IC 95%	CEI	CEI limite inf	CEI sup
Infarto de miocardio	175	134	264	937.641 €	717.965 €	1.414.499 €
Ictus	543	335	2126	2.909.367 €	1.794.913 €	11.391.002 €
Revascularización coronaria	146	110	228	782.261 €	589.375 €	1.221.613 €
[Mort CV, IM, Ictus, Hosp AngInest o RevasCoron]	136	97	242	728.681 €	519.721 €	1.296.624 €

V. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Todos los autores declaran conflictos de intereses relevantes. Sabatine, el investigador principal, ha recibido pagos de Amgen y 22 laboratorios más. Giuliano, Kuder y Murphy recibieron pagos de Amgen y 17 laboratorios más. Pedersen y Keech, de Amgen y 4 laboratorios más. Honarpour y Liu son empleados de Amgen.

El estudio está financiado por Amgen. Además, Amgen participó en el diseño y realización del estudio.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: Sí.
¿Se efectúa una aleatorización correcta?: Sí.
¿Asignación oculta para los reclutadores?: Sí.
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?: Sí.
¿Asignación oculta para los pacientes y médicos que hacen el seguimiento?: Sí, sí.
¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.
¿Es completo el seguimiento, no deteniéndose antes de lo proyectado?: Sí.
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: No.
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)?: Sí, por ITT.
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?: No informan de haber practicado análisis de sensibilidad.

⁶ Bot Plus 2.0. CGCOF. <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>. Consultado 6-may-2018.

⁷ Villa G, Lothgren M, Kutikova L, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in patients with high cardiovascular risk in Spain. Clin Ther. 2017;39:771–786.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA para las variables de beneficios estudiadas en este ensayo clínico, y para los efectos adversos graves de los que informan. Justificamos la rebaja por: **1)** el tiempo de seguimiento de 26 meses es corto para la descartar un cambio en el balance de beneficios y daños; y **2)** los posibles riesgos de sesgos inadvertibles por los conflictos de intereses del equipo investigador y por la implicación en el diseño e implementación en el estudio del laboratorio financiador.

VI. CONCLUSIONES.

Con una calidad de la evidencia **Alta-Moderada**, en pacientes de 62 años (DE 9), varones en un 75%, con enfermedad cardiovascular establecida, la adición de **evolocumab** a estatinas y ezetimiba, frente estatinas y ezetimiba, durante 2,17 años, en las condiciones del ECA FOURIER:

Beneficios:

1) No obtuvo diferencias estadísticamente significativas en las variables: Mortalidad por todas las causas, Mortalidad Cardiovascular ni Hospitalización por Angina Inestable.

2) Por cada 1000 tratados, obtuvo reducciones significativas en: Infarto de miocardio (de 46 a 34 eventos), Ictus (de 19 a 15) y Revascularización Coronaria (de 70 a 55).

Daños añadidos:

En los 2,17 años de seguimiento, a excepción de las reacciones en el lugar de la inyección, no se encontraron diferencias las estadísticamente en las miopatías, incidencia de diabetes ni demás efectos adversos moderados. Tampoco se encontraron en los efectos adversos graves (amenazantes de la vida) o que motivan hospitalización.

Inconvenientes:

La inyección de evolocumab cada dos o cuatro semanas supone un inconveniente añadido, aunque pueda ser autoinyectada.

Costes (únicamente citamos los directos):

El coste-eficacia incremental teórico por año de evitar un nuevo evento cardiovascular mayor [Mort CV, IM, Ictus, Hosp AngInest o RevasCoron] por año oscilaría entre 519.721 y 1.296.624 euros por año.

VII. HOJA DE INFORMACIÓN AL USUARIO (FACT BOX).

Para una ayuda a la toma de decisiones hemos elaborado una hoja de información al usuario (Fact Box) con los datos conocidos hasta hoy, que mostramos al final en las **tablas 4.1 y 4.2.**

Tabla 1: Características basales de los pacientes en el momento de la aleatorización.

Las variables dicotómicas se informan en número (%) y las variables continuas en Media (DE)	Evolocumab; n= 13.784	Placebo; n= 13.780	<i>valor de p para la diferencia</i>
Edad Media (DE), años	62,5 (DE 9,1)	62,5 (DE 8,9)	1,000
Hombre	10397/13784 (75,43%)	10398/13780 (75,46%)	0,955
Raza blanca	10397/13784 (75,43%)	10398/13780 (75,46%)	0,955
Peso - Kg	85 (DE 17,3)	85,5 (DE 17,4)	0,017

Región Geográfica

Norteamérica	2287/13784 (16,59%)	2284/13780 (16,57%)	0,970
Europa	8666/13784 (62,87%)	8669/13780 (62,91%)	0,945
América Latina	913/13784 (6,62%)	910/13780 (6,6%)	0,947
Asia, Pacífico y Sudáfrica	1918/13784 (13,91%)	1917/13780 (13,91%)	0,994

Tipo de enfermedad aterosclerótica

Infarto de miocardio	11145/13784 (80,85%)	11206/13780 (81,32%)	0,323
mediana de tiempo desde el IM más reciente (años)	3,4 (IQR, 1 - 7,4)	3,3 (0,9 - 7,7)	
Ictus no hemorrágico	2686/13784 (19,49%)	2651/13780 (19,24%)	0,602
mediana de tiempo desde el ictus más reciente (años)	3,2 (IQR, 1,1 - 7,1)	3,3 (1,1 - 7,3)	
Enfermedad arterial periférica	1858/13784 (13,48%)	1784/13780 (12,95%)	0,191

Factores de Riesgo cardiovascular

Hipertensión	11045/13784 (80,13%)	11039/13779 (80,11%)	0,976
Diabetes	5054/13784 (36,67%)	5027/13780 (36,48%)	0,749
Fumador	3854/13783 (27,96%)	3923/13779 (28,47%)	0,348

Terapia hipolipemiente *

Estatinas Alta intensidad	9585/13784 (69,54%)	9518/13780 (69,07%)	0,402
Estatinas intensidad media	4161/13784 (30,19%)	4231/13780 (30,7%)	0,351
Estatina intensidad baja, desconocida o sin datos	38/13784 (0,28%)	31/13780 (0,22%)	0,399
Ezetimiba + Estatinas	726/13784 (5,27%)	714/13780 (5,18%)	0,750

Otras medicaciones

AAS, P2Y12 inhibidor o ambos	12766/13772 (92,7%)	12666/13767 (92%)	0,031
B-Bloqueantes	10441/13772 (75,81%)	10374/13767 (75,35%)	0,375
IECA, ARAII, antagonista aldosterona, o ambos	10803/13772 (78,44%)	10730/13767 (77,94%)	0,313

Medias de valores lipídicos

Colesterol LDL - mg/dl	92 (80-109)	92 (80-109)	
Colesterol Total - mg/dl	168 (151 - 188)	168 (151 - 189)	
Colesterol HDL - mg/dl	44 (37-53)	44 (37-53)	
Triglicéridos - mg/dl	134 (101-183)	133 (99-181)	
Lipoproteína a - mmol/l	37 (13 - 166)	37 (13 - 164)	

* La intensidad de las estatinas se categorizó en base a las guías de la American College of Cardiology y American Heart Association: Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014; 129: Suppl 2: S1-S45.

Tabla 2: Pacientes de 62 años (DE 9), varones en un 75%, con enfermedad cardiovascular establecida, en tratamiento con estatinas.							
ECA FOURIER, Mediana de seguimiento 2,17 años	Evolocumab; Nº pacientes (%) n= 13.784	Placebo; Nº pacientes (%) n = 13.870	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas en 2,17 años				NNT (IC 95%) por año
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 2,17 años	NNT (IC 95%) en 2,17 años	Potencia	
Mortalidad por todas las causas	444/13784 (3,22%)	426/13780 (3,09%)	1,04 (0,91-1,19)	-0,13% (-0,54% a 0,28%)	-771 (352 a -184)	8,95%	-1673 (818 a -374)
Mortalidad cardiovascular (CV)	251/13784 (1,82%)	240/13780 (1,74%)	1,05 (0,88-1,25)	-0,08% (-0,39% a 0,23%)	-1261 (427 a -255)	7,18%	-2737 (1016 a -507)
Mortalidad CV por IM	25/13784 (0,18%)	30/13780 (0,22%)	0,83 (0,49-1,42)	0,04% (-0,07% a 0,14%)	2752 (692 a -1362)	9,96%	5972 (1955 a -2398)
Mortalidad CV por Ictus	31/13784 (0,22%)	33/13780 (0,24%)	0,94 (0,58-1,53)	0,01% (-0,1% a 0,13%)	6859 (762 a -974)	4,38%	14884 (2135 a -1702)
Mortalidad CV por otras causas	195/13784 (1,41%)	177/13780 (1,28%)	1,1 (0,9-1,35)	-0,13% (-0,4% a 0,14%)	-768 (695 a -248)	15,31%	-1666 (1687 a -485)
Infarto de miocardio	468/13784 (3,4%)	639/13780 (4,64%)	0,73 (0,65-0,82)	1,24% (0,78% a 1,7%)	81 (59 a 129)	99,95%	175 (134 a 264)
Ictus	207/13784 (1,5%)	262/13780 (1,9%)	0,79 (0,66-0,95)	0,4% (0,09% a 0,71%)	250 (142 a 1086)	72,74%	543 (335 a 2126)
Hosp Angina inestable	236/13784 (1,71%)	239/13780 (1,73%)	0,99 (0,83-1,18)	0,02% (-0,29% a 0,33%)	4491 (302 a -349)	3,45%	9745 (719 a -696)
Revascularización Coronaria	759/13784 (5,51%)	963/13780 (6,99%)	0,79 (0,72-0,86)	1,48% (0,91% a 2,05%)	67 (49 a 110)	99,91%	146 (110 a 228)
[Mort CV, IM o Ictus]	816/13784 (5,92%)	1013/13780 (7,35%)	0,81 (0,74-0,88)	1,43% (0,84% a 2,02%)	70 (50 a 119)	99,76%	152 (112 a 247)
[Mort CV, IM, Ictus, Hosp AngInest o RevasCoron]	1344/13784 (9,75%)	1563/13780 (11,34%)	0,86 (0,8-0,92)	1,59% (0,87% a 2,32%)	63 (43 a 115)	99,04%	136 (97 a 242)
[Mort CV u Hosp por empeoramiento de insuficiencia cardiaca]	402/13784 (2,92%)	408/13780 (2,96%)	0,99 (0,86-1,13)	0,04% (-0,36% a 0,44%)	2253 (225 a -282)	4,08%	4889 (524 a -572)

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; HDL: lipoproteína de alta densidad; Hosp AngInest: hospitalización por angina inestable; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IM: infarto de miocardio; LDL: lipoproteína de baja densidad; LSN: límite superior a la normalidad en las pruebas de laboratorio; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RevasCoron: revascularización coronaria; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Tabla 3: Pacientes de 62 años (DE 9), varones en un 75%, con enfermedad cardiovascular establecida, en tratamiento con estatinas.

ECA FOURIER, Mediana de seguimiento 2,17 años	Evolocumab; Nº pacientes (%) n= 13.784	Placebo; Nº pacientes (%) n = 13.870	Medidas del efecto calculadas por incidencias acumuladas en 2,17 años			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 2,17 años	NNT (IC 95%) en 2,17 años	Potencia

Eventos adversos

Cualquier evento adverso	10664/13769 (77,45%)	10664/13756 (77,52%)	1,00 (0,99-1,01)	0,07% (-0,91% a 1,06%)	1366 (94 a -109)	3,48%
Eventos adversos graves	3410/13769 (24,77%)	3404/13756 (24,75%)	1,00 (0,96-1,04)	-0,02% (-1,04% a 1%)	-4947 (100 a -96)	2,74%
Provoca exclusión del estudio por ser atribuido al fármaco en estudio	226/13769 (1,64%)	201/13756 (1,46%)	1,12 (0,93-1,36)	-0,18% (-0,47% a 0,11%)	-555 (881 a -211)	22,66%
Reacciones en el lugar de inyección	296/13769 (2,15%)	219/13756 (1,59%)	1,35 (1,14-1,61)	-0,56% (-0,88% a -0,24%)	-179 (-425 a -114)	92,72%
Efectos adversos musculares	420/13769 (3,05%)	393/13756 (2,86%)	1,07 (0,93-1,22)	-0,19% (-0,59% a 0,21%)	-517 (482 a -168)	15,57%
Rabdomiolisis	8/13769 (0,06%)	11/13756 (0,08%)	0,73 (0,29-1,81)	0,02% (-0,05% a 0,09%)	4574 (1130 a -2105)	10,22%
Cataratas	228/13769 (1,66%)	242/13756 (1,76%)	0,94 (0,79-1,13)	0,1% (-0,2% a 0,41%)	968 (244 a -490)	9,71%
Diabetes de nueva aparición	677/13769 (4,92%)	644/13756 (4,68%)	1,05 (0,95-1,17)	-0,24% (-0,74% a 0,27%)	-425 (370 a -135)	14,76%
Neurológicos	217/13769 (1,58%)	202/13756 (1,47%)	1,07 (0,89-1,30)	-0,11% (-0,4% a 0,18%)	-930 (546 a -251)	10,91%

Resultados de Laboratorio

Niveles de transaminasas > 3 LSN	240/13543 (1,77%)	242/13523 (1,79%)	0,99 (0,83-1,18)	0,02% (-0,3% a 0,33%)	5744 (300 a -335)	3,20%
Niveles de CPK > 5 LSN	95/13543 (0,7%)	99/13523 (0,73%)	0,96 (0,72-1,27)	0,03% (-0,17% a 0,23%)	3266 (429 a -580)	4,83%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; HDL: lipoproteína de alta densidad; Hosp Anglnest: hospitalización por angina inestable; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IM: infarto de miocardio; LDL: lipoproteína de baja densidad; LSN: límite superior a la normalidad en las pruebas de laboratorio; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RevasCoron: revascularización coronaria; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.


Tabla 4.1: Hoja de información al usuario (Fact Box) 		
Evolocumab + [Estatina + Ezetimiba] frente a Placebo + [Estatina + Ezetimiba] en personas con enfermedad cardiovascular e hipercolesterolemia.		
Número esperable de personas representadas en el ECA FOURIER de 62 (DE 9) años que padecen un evento , durante 2,2 años de tratamiento y seguimiento, aplicando los resultados del ECA FOURIER(*).		
	De cada 1.000 personas tomando Evolocumab + [Estatina + Ezetimiba]	De cada 1.000 personas tomando Placebo + [Estatina + Ezetimiba]
Beneficios (personas que padecen un evento)		
Mortalidad por cualquier causa	32	32
Mortalidad cardiovascular	18	18
Hospitalización por angina inestable	17	17
Infarto de miocardio	34	46
Ictus	15	19
Revascularización coronaria	55	70
Daños añadidos (personas que padecen un evento)		
Incidencia de Diabetes mellitus tipo 2	48	48
Eventos adversos musculares	29	29
Cualquier efecto adverso grave	247	247
Costes		
Coste a PVP (ago-2018) para 1000 pacientes, 2,17 años	12.726.985 €	1.100.233 €
(*) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, on behalf of the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713–22.		


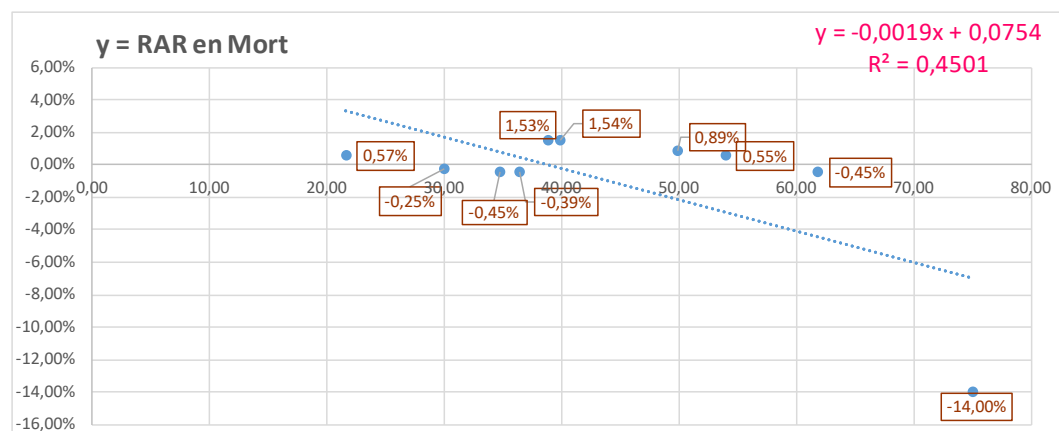
Tabla 4.2: Hoja de información al usuario (Fact Box) 		
Evolocumab + [Estatina + Ezetimiba] frente a Placebo + [Estatina + Ezetimiba] en personas con enfermedad cardiovascular e hipercolesterolemia.		
Número esperable de personas representadas en el ECA FOURIER de 62 (DE 9) años que permanecen sin evento , durante 2,2 años de tratamiento y seguimiento, aplicando los resultados del ECA FOURIER(*).		
	De cada 1.000 personas tomando estatinas	De cada 1.000 personas tomando placebo
Beneficios (personas que permanecen sin evento)		
Mortalidad por cualquier causa	968	968
Mortalidad cardiovascular	982	982
Hospitalización por angina inestable	983	983
Infarto de miocardio	966	954
Ictus	985	981
Revascularización coronaria	945	930
Daños añadidos (personas que permanecen sin evento)		
Incidencia de Diabetes mellitus tipo 2	952	952
Eventos adversos musculares	971	971
Cualquier efecto adverso grave	753	753
Costes		
Coste a PVP (ago-2018) para 1000 pacientes, 2,17 años	12.726.985 €	1.100.233 €
(*) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, on behalf of the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713–22.		

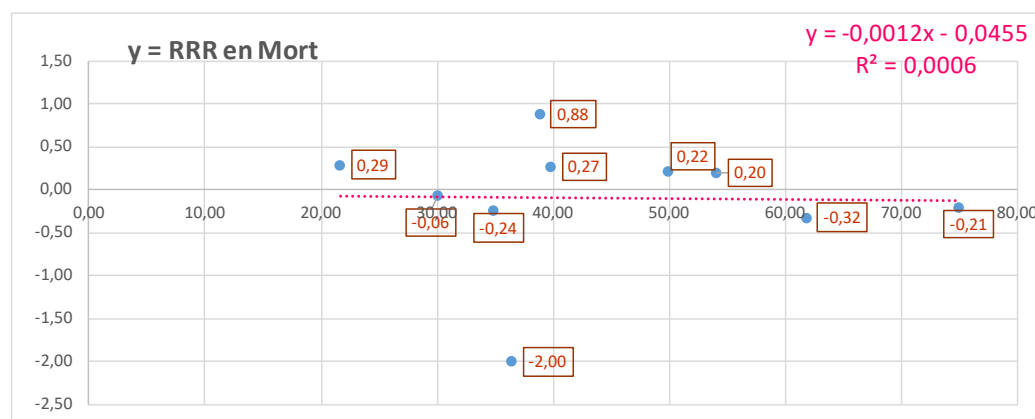
Gráfico 1.a: Coeficiente de Correlación, Ecuación y Recta de Regresión entre la reducción del Col-LDL y la reducción absoluta (RAR) y relativa (RRR) de eventos de Mortalidad por todas las causas, de la Revisión GRADE de estatinas en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular (*).

	x = Dif Col LDL	y = RAR en Mort
ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	38,90	1,53%
CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	39,83	1,54%
JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	54,00	0,55%
KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	61,87	-0,45%
MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	21,66	0,57%
METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	75,00	-14,00%
PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	36,47	-0,39%
PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	34,80	-0,45%
SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	30,00	-0,25%
WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	49,92	0,89%
Coef. Correlación r =		-0,67
Promedio	44,24	-1,05%



A más descenso del LDL, menos RAR de Mort

	x = Dif Col LDL	y = RRR en Mort
ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	38,90	0,88
CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	39,83	0,27
JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	54,00	0,20
KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	61,87	-0,32
MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	21,66	0,29
METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	75,00	-0,21
PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	36,47	-2,00
PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	34,80	-0,24
SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	30,00	-0,06
WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	49,92	0,22
Coef. Correlación r =		-0,02

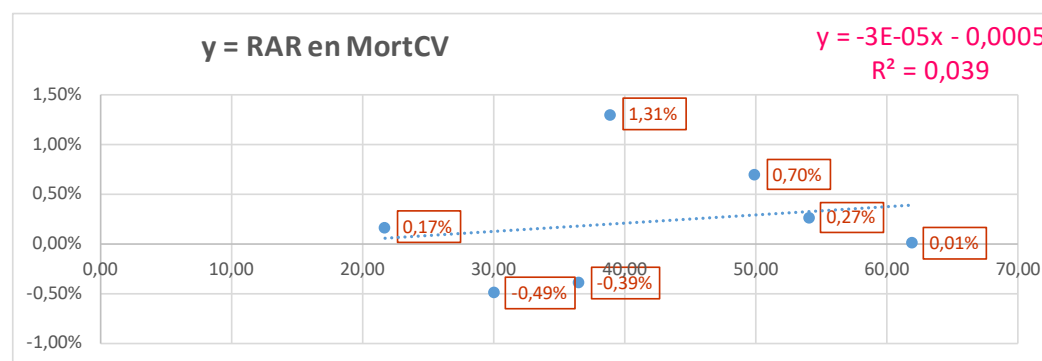


A más descenso del LDL, se mantiene constante la RRR de Mort

(* 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 22-feb-2018. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-de-estatinas-en-prevención-primaria-cardiovascular-sección-1-diseño-material-y-métodos-actualizado-a-24-ene-2018-y-sección-2-variables-de-beneficio-cardiovascular-asociadas-a-estatinas-actualizado-a-24-ene-2018-oficina>

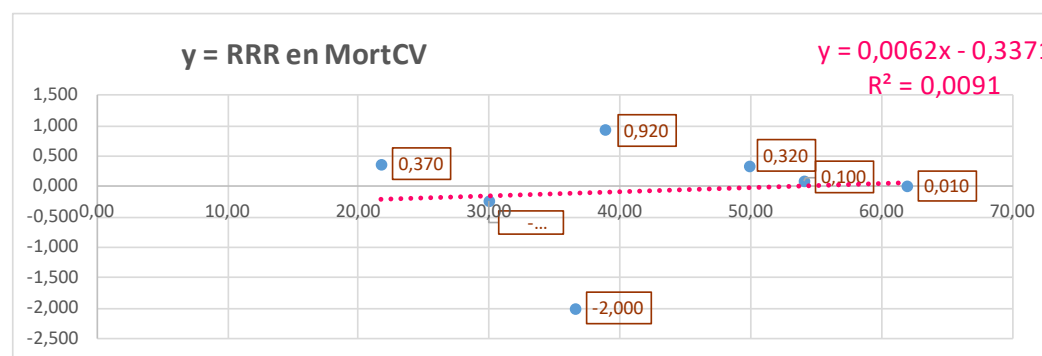
Gráfico 1.b: Coeficiente de Correlación, Ecuación y Recta de Regresión entre la reducción del Col-LDL y la reducción absoluta (RAR) y relativa (RRR) de eventos de Mortalidad Cardiovascular, de la Revisión GRADE de estatinas en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular (*).

	x = Dif Col LDL	y = RAR en MortCV
ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	38,90	1,31%
HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	54,00	0,27%
KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	61,87	0,01%
MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	21,70	0,17%
PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	36,50	-0,39%
SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	30,00	-0,49%
WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	49,90	0,70%
Coef. Correlación $r =$		0,184
Promedio	41,84	0,23%



A más descenso del LDL, aumenta erráticamente RAR de MortCV, con un mal modelo que explica sólo el 3,9% de la variabilidad real ($R^2 = 0,039$)

	x = Dif Col LDL	y = RRR en MortCV
ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	38,90	0,920
HOPE 3 2016, 5,6y, PP100 D2,7 (17)	54,00	0,100
KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	61,87	0,010
MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	21,70	0,370
PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	36,50	-2,000
SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	30,00	-0,250
WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	49,90	0,320
Coef. Correlación $r =$		0,096

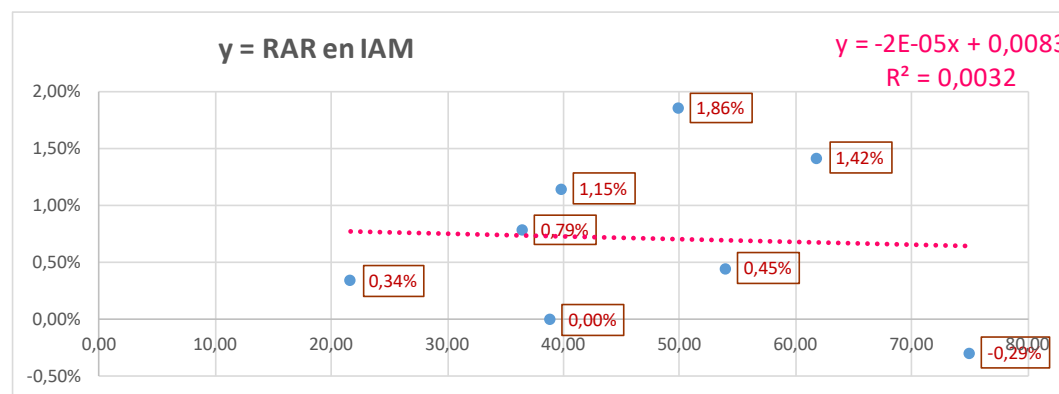


A más descenso del LDL, se mantiene casi constante la RRR de MortCV, con un mal modelo que explica sólo el 03,91% de la variabilidad real ($R^2 = 0,0091$)

(* 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 22-feb-2018. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revisión-grade-de-estatinas-en-prevención-primaria-cardiovascular-sección-1-diseño-material-y-métodos-actualizado-a-24-ene-2018-y-sección-2-variables-de-beneficio-cardiovascular-asociadas-a-estatinas-actualizado-a-24-ene-2018-oficina>

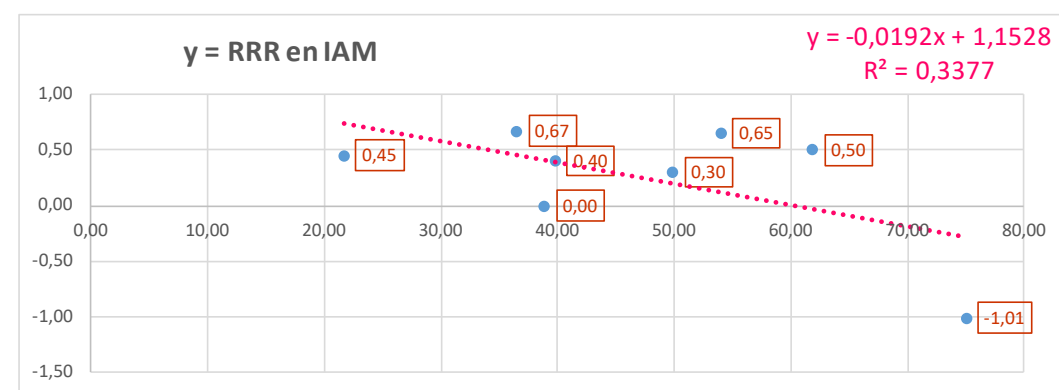
Gráfico 1.c: Coeficiente de Correlación, Ecuación y Recta de Regresión entre la reducción del Col-LDL y la reducción absoluta (RAR) y relativa (RRR) de eventos de Infarto Agudo de Miocardio no fatal, de la Revisión GRADE de estatinas en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular (*).

	x = Dif Col LDL	y = RAR en IAM
ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	38,90	0,00%
CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	39,80	1,15%
JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	54,00	0,45%
KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	61,90	1,42%
MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	21,70	0,34%
METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	75,00	-0,29%
PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	36,50	0,79%
WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	49,90	1,86%
Coef. Correlación $r = -0,06$		
Promedio	47,21	0,72%



A más descenso del LDL, menos RAR de IAM

	x = Dif Col LDL	y = RRR en IAM
ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	38,90	0,00
CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	39,80	0,40
JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	54,00	0,65
KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	61,90	0,50
MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	21,70	0,45
METEOR 2007, 2y, PP100 D0 (22)	75,00	-1,01
PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	36,50	0,67
WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	49,90	0,30
Coef. Correlación $r = -0,58$		

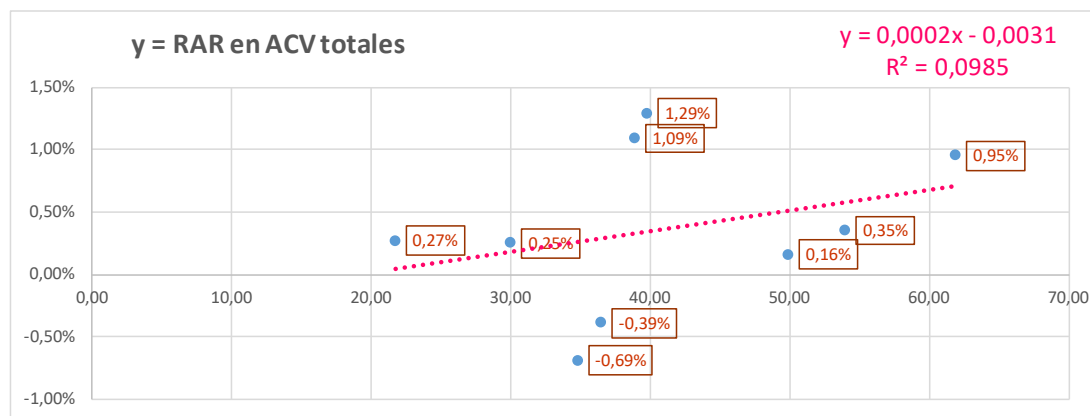


A más descenso del LDL, menos RRR de IAM

(* 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 22-feb-2018. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-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-estatinas-actualizado-a-24-ene-2018-oficina>

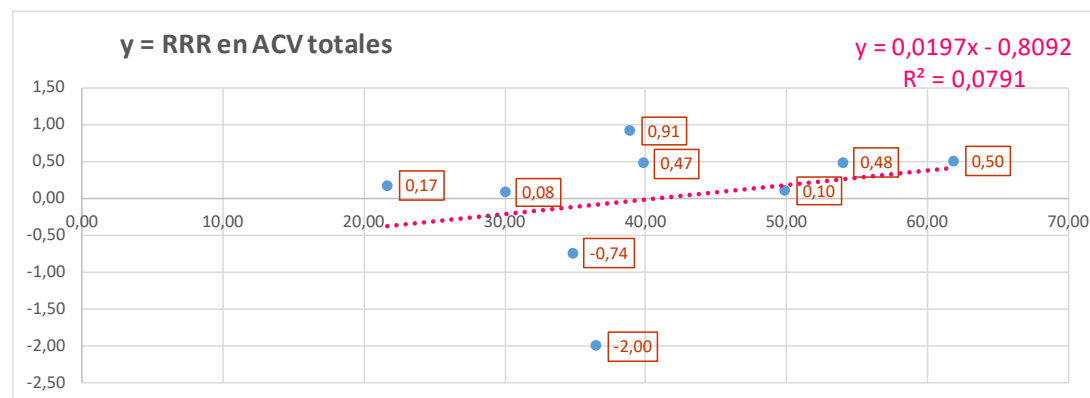
Gráfico 1.d: Coeficiente de Correlación, Ecuación y Recta de Regresión entre la reducción del Col-LDL y la reducción absoluta (RAR) y relativa (RRR) de eventos de Accidentes Cerebrovasculares totales, de la Revisión GRADE de estatinas en población con $\geq 90\%$ en prevención primaria cardiovascular (*).

	x = Dif Col LDL	y = RAR en ACV totales
ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	38,90	1,09%
CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	39,80	1,29%
JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	54,00	0,35%
KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	61,90	0,95%
MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	21,70	0,27%
PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	36,50	-0,39%
PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	34,80	-0,69%
SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	30,00	0,25%
WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	49,90	0,16%
Coef. Correlación $r =$		0,31
Promedio	40,83	0,36%



A más descenso del LDL, aumenta erráticamente RAR de ACV totales, con un mal modelo que explica sólo el 9,8% de la variabilidad real ($R^2 = 0,0985$)

	x = Dif Col LDL	y = RRR en ACV totales
ACAPS 1994, 2,83y, PP100 D2,3 (12)	38,90	0,91
CARDS 2004, 4y, PP96 D100 (16)	39,80	0,47
JUPITER 2008, 1,9y, PP100 D1 (19)	54,00	0,48
KAPS 1995, 3y, PP92 D2,5 (20)	61,90	0,50
MEGA-Jap 2006, 5,3y, PP99 D21 (21)	21,70	0,17
PHYLLIS A 2004, 2,6y, PP100 D0 (23)	36,50	-2,00
PREVEND IT 2004, 3,8y, PP97 D2,5 (24)	34,80	-0,74
SG ASPEN 2006, 2,4y, PP100 D100 (25)	30,00	0,08
WOSCOPS 1995, 4,9y, PP92 D1 (26)	49,90	0,10
Coef. Correlación $r =$		0,28



A más descenso del LDL, aumenta erráticamente RRR de ACV totales, con un mal modelo que explica sólo el 7,9% de la variabilidad real ($R^2 = 0,0791$)

(* 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 22-feb-2018. Disponible en: <http://evalmedicamento.weebly.com/evaluaciones/revision-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-estatinas-actualizado-a-24-ene-2018-oficina>