



**MinSalud**  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

# Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

2014 - Guía No. 27

Centro Nacional de Investigación en Evidencia  
y Tecnologías en Salud CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años  
2014 - Guía No. 27

ISBN: 978-958-8361-XXXXX

Bogotá, Colombia

Junio de 2014

## **Nota legal**

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 12 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula DÉCIMO SEGUNDA-PROPIEDAD INTELECTUAL “En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social” y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



**MinSalud**

Ministerio de Salud  
y Protección Social

## **MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL**

*Alejandro Gaviria Uribe*

*Ministro de Salud y Protección Social*

*Fernando Ruiz Gómez*

*Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios*

*Norman Julio Muñoz Muñoz*

*Viceministro de Protección Social*

*Gerardo Burgos Bernal*

*Secretario General*

*José Luis Ortiz Hoyos*

*Jefe de la Oficina de Calidad*

### **Equipo técnico de apoyo**

*Leonardo Arregocés*

*Abel Ernesto González*

*Indira Tatiana Caicedo Revelo*

*Óscar Ariel Barragán Ríos*



**DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO DE CIENCIA,  
TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN - COLCIENCIAS**

*Paula Marcela Arias Pulgarín*

*Directora General*

*Héctor Jaime Rendón Osorio*

*Subdirector General*

*Liliana María Zapata Bustamante*

*Secretaria General*

*Alicia Ríos Hurtado*

*Directora de Redes de Conocimiento*

*Lucy Gabriela Delgado Murcia*

*Directora de Fomento a la Investigación*

*Jaime Eduardo Castellanos Parra*

*Gestor del Programa de Salud en Ciencia,  
Tecnología e Innovación*

*Hilda Graciela Pacheco Gaitán*

*Seguimiento técnico e interventoría*

*David Arturo Ribón Orozco*

*Seguimiento técnico e interventoría*



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD**

*Héctor Eduardo Castro Jaramillo*

*Director Ejecutivo*

*Aurelio Mejía Mejía*

*Subdirector de Evaluación*

*de Tecnologías en Salud*

*Iván Darío Flórez Gómez*

*Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica*

*Javier Humberto Guzmán*

*Subdirección de Implantación y Diseminación*

*Diana Esperanza Rivera Rodríguez*

*Subdirectora de Participación y Deliberación*

*Sandra Lucía Bernal*

*Subdirección de Difusión y Comunicación*

*Equipo técnico de apoyo*

*Laura Catalina Prieto*

*Ángela Viviana Pérez*

*Lorena Andrea Cañón*

*Diana Isabel Osorio*



Pontificia Universidad  
**JAVERIANA**  
Bogotá



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA  
1803  
FACULTAD DE MEDICINA

## **AUTORES Y COLABORADORES**

### *Líder del grupo desarrollador*

*Oscar Mauricio Muñoz Velandia*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Hospital Universitario San Ignacio*

*Médico, especialista en medicina interna,  
magíster en epidemiología clínica*

### *Coordinador*

*Ángel Alberto García Peña*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Hospital Universitario San Ignacio*

*Médico, especialista en medicina interna,  
especialista en cardiología, especialista  
en auditoría en salud, candidato a magíster  
en epidemiología clínica*

## **EQUIPO DESARROLLADOR**

### *EXPERTOS TEMÁTICOS*

#### *Juan Manuel Arteaga*

*Universidad Nacional de Colombia*

*Médico, especialista en medicina interna,  
especialista en endocrinología*

#### *Gregorio Sánchez Vallejo*

*Asociación Colombiana de Medicina*

*Interna. Hospital Departamental*

*Universitario del Quindío San Juan de Dios*

*Médico, especialista en medicina interna*

#### *Yadira Villalba Yabrudy*

*Universidad de Cartagena*

*Asociación Colombiana de Endocrinología,  
Diabetes y Metabolismo*

*Médica, especialista en medicina interna,  
especialista en endocrinología*

#### *Claudia Leonor Angarita Gómez*

*Centro Colombiano de Nutrición Integral*  
*Nutricionista dietista, especialista en  
administración hospitalaria*

#### *Erica Mabel Mancera Soto*

*Asociación Colombiana de Fisioterapia*  
*Fisioterapeuta, magíster en fisiología,  
candidata a doctora en ciencias-biología*

#### *Jorge Enrique Moreno Collazos*

*Asociación Colombiana de Fisioterapia*  
*Fisioterapeuta, especialista en  
rehabilitación cardiopulmonar, magíster  
en ciencias de la actividad física y deporte,  
candidato a doctor en fisioterapia*

#### *Alonso Merchán Villamizar*

*Sociedad Colombiana de Cardiología y*

*Cirugía Cardiovascular*

*Fundación Clínica Shaio*

*Médico, especialista en medicina interna,  
especialista en cardiología*

*Experto temático y metodológico*

*Ángel Alberto García Peña*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Hospital Universitario San Ignacio*

*Médico, especialista en auditoría en salud,  
especialista en medicina interna, especialista  
en cardiología, candidato a magíster en  
epidemiología clínica*

*Óscar Mauricio Muñoz Velandia*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Hospital Universitario San Ignacio*

*Médico, especialista en medicina interna,  
magíster en epidemiología clínica*

*Pablo Aschner Montoya*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Médico, especialista en medicina interna,  
especialista en endocrinología, magíster  
en epidemiología clínica*

*Álvaro J Ruiz Morales*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Médico, especialista en medicina interna  
y en hipertensión arterial, magíster en  
epidemiología clínica*

*Juan Manuel Toro Escobar*

*Universidad de Antioquia*

*Hospital Pablo Tobón Uribe*

*Médico, especialista en medicina interna,  
magíster en epidemiología*

*Experto metodológico*

*Daniel Fernández Ávila*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Hospital Universitario San Ignacio*

*Médico, especialista en medicina interna,  
especialista en reumatología, especialista en  
gerencia de la salud pública, especialista en  
docencia universitaria, candidato a magíster  
en ciencias y epidemiología clínica*

*Asistente de investigación.*

*Angélica Higuera Moreno*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Médica servicio social obligatorio*

#### *EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA*

*Diego RosselliCock*

*Coordinador*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Médico, especialista en neurología,  
magíster en educación y magíster  
en políticas de salud*

*Jair Alberto Arciniegas Barrera*

*Asistente evaluación económica*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Economista*

*Natalia Castaño Gamboa*

*Asistente evaluación económica*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Economista*

#### *EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN*

*Andrés Duarte Osorio*

*Desarrollador*

*Experto metodológico en implementación*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Médico, especialista en medicina familiar,  
magíster en epidemiología clínica*

*Natalia Sánchez Díaz*

*Experta metodológica en implementación*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Médica, especialista en psiquiatría, magístra  
en salud pública internacional*

#### *EXPERTOS DE LA FUERZA DE TAREA AMPLIADA*

*Néstor Fabián Correa González*

*Representante de los médicos generales*

*Pontificia Universidad Javeriana*

*Médico, residente de medicina interna*

#### REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

*Lucila Cáceres Carreño*  
Representante población blanco  
*María Fernanda Medina Ramos*  
Representante población blanco

#### EQUIPO DE SOPORTE ADMINISTRATIVO

*Carlos Gómez Restrepo*  
Pontificia Universidad Javeriana  
Gerencia General  
*Jenny Severiche Báez*  
Pontificia Universidad Javeriana  
Asistente de gerencia  
*Marisol Machetá Rico*  
Pontificia Universidad Javeriana  
Asistente de gerencia

#### EQUIPO DE COORDINACIÓN METODOLÓGICA Y EDITORIAL

*Ana María De la Hoz Bradford*  
Pontificia Universidad Javeriana  
*Carlos Gómez Restrepo*  
Pontificia Universidad Javeriana

#### EQUIPO DE COMUNICACIONES

*Mauricio Ocampo Flórez*  
Pontificia Universidad Javeriana  
*Pedro Mejía Salazar*  
Pontificia Universidad Javeriana  
*Carlos Prieto Acevedo*  
Pontificia Universidad Javeriana  
*Marisol Machetá Rico*  
Pontificia Universidad Javeriana  
*Jenny Severiche Báez*  
Pontificia Universidad Javeriana  
*Paola Andrea Velasco Escobar*  
Pontificia Universidad Javeriana

#### EQUIPO DE COORDINACIÓN GENERAL ALIANZA CINETS

*Carlos Gómez Restrepo*  
Pontificia Universidad Javeriana  
*Rodrigo Pardo Turriago*  
Universidad Nacional de Colombia  
*Luz Helena Lugo Agudelo*  
Universidad de Antioquia

#### REVISOR EXTERNO

*Pendiente*

#### Entidades Participantes

Agradecemos la contribución de las personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, población blanco o grupos de interés, asistieron o participaron en las reuniones de socialización realizadas durante el desarrollo de la presente guía. Agradecemos la participación de las instituciones, asociaciones y sociedades científicas, a través de sus representantes, por sus aportes y contribución en los diferentes procesos del desarrollo de la guía:

Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI).  
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.  
Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.  
Asociación Colombiana de Fisioterapia (ASCOFI).  
Centro Colombiano de Nutrición Integral (CECNI).  
Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud (Alianza CINETS).

## 1. Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección social, y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS), mediante Contrato 466 de 2012, suscrito con la Pontificia Universidad Javeriana.

## 2. Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), institución que otorgó el apoyo económico y efectuó la supervisión de su ejecución, y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de *guías de práctica clínica* en el país), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar, de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

Esta guía hace parte de un grupo de guías de práctica clínica basadas en evidencia que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

## 3. Declaración de independencia editorial

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el grupo desarrollador de la guía (GDG) de la Pontificia Universidad Javeriana. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento, garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del GDG, los participantes directos de los procesos de desarrollo y las personas que participaron en la revisión externa hicieron una declaración de conflictos de interés.

## 4. Plan de actualización de la guía

Se recomienda a las entidades financiadoras ejecutar procesos formales de revisión y actualización de la presente GPC, según sea requerido. A pesar de que no existe consenso sobre el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, y de que este depende de la evidencia o información en

que base sus recomendaciones, el GDG recomienda que el proceso de actualización no se realice en un tiempo mayor de tres años a partir de la fecha de publicación del presente documento y circunscribir la metodología a la versión vigente de la *Guía metodológica*, cuando el ente gestor lo considere.

## 5. Contenido

1. Fuente de financiación .....	9
2. Derechos de autor.....	9
3. Declaración de independencia editorial .....	9
4. Plan de actualización de la guía .....	9
5. Contenido .....	11
6. Presentación general de las Guías de Práctica Clínica.....	18
7. Siglas y acrónimos .....	23

### Sección I. Guía de práctica clínica

Resumen ejecutivo.....	26
Introducción.....	46
Alcance y objetivos de la guía.....	50
Alcance.....	50
a. Población.....	50
b. Ámbito asistencial.....	50
Objetivo general .....	51
Objetivos específicos .....	51
Metodología.....	53
1. Marco conceptual.....	53
2. Aspectos generales .....	53
2.1. Diseño.....	54
3. Etapa preparatoria.....	54
3.1. Conformación y funcionamiento del grupo desarrollador .....	54
3.2. Declaración de conflictos de interés .....	57
3.3. Desarrollo de actividades en la etapa preparatoria.....	58
4. Etapa 1: Formulación de una guía de práctica clínica.....	59
4.1. Definición de alcances y objetivos de la guía de práctica clínica .....	59
4.2. Formulación de preguntas clínicas.....	59
4.3. Socialización de la guía de práctica clínica propuesta .....	62
5. Etapa 2: Desarrollo de una guía de práctica clínica.....	62
5.1. Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes .....	62
5.2. Construcción del conjunto de la evidencia y desarrollo de recomendaciones .....	64
6. Etapa 3: Redacción y preparación de los documentos de la guía de práctica clínica .....	69
7. Etapa 4: Validación de la guía de práctica clínica .....	69
7.1. Socialización .....	69
7.2. Revisión externa .....	70
8. Participación de los implicados.....	70

8.1. Incorporación de las perspectivas de los pacientes o sus representantes durante el desarrollo de la guía de práctica clínica .....	70
8.2. Grupos de interés y otros actores interesados externos al grupo desarrollador .....	71

**1. Recomendaciones: protocolos de recomendación**

Ejercicio.....	73
1. Formulación del problema.....	73
1.1. Pregunta clínica 1.....	73
1.2. Fundamentación.....	74
1.3. Protocolo de revisión de la literatura.....	74
1.4. Resumen de hallazgos.....	77
1.5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	79
2. Formulación de las recomendaciones .....	80
2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión.....	80
2.2. Consideración de beneficios y riesgos .....	81
2.3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes .....	81
2.4. Implicaciones sobre los recursos .....	81
2.5. Recomendaciones.....	82
2.6. Requisitos estructurales.....	83
2.7. Vigencia de la recomendación .....	83
2.8. Recomendaciones de investigación .....	84

**2. Protocolo de generación de recomendación..... 86**

Intervenciones nutricionales.....	86
1. Formulación del problema.....	86
1.1. Pregunta clínica 2.....	86
1.2. Fundamentación .....	86
1.3. Protocolo de revisión de la literatura.....	87
1.4. Resumen de los hallazgos .....	91
1.5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	100
2. Formulación de las recomendaciones .....	102
2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión .....	102
2.2. Consideración de beneficios y riesgos .....	102
2.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes .....	103
2.4. Implicaciones sobre los recursos .....	103
2.5. Recomendaciones.....	103
2.6. Requisitos estructurales.....	105
2.7. Vigencia de la recomendación .....	105
2.8. Recomendaciones de investigación .....	105

**Tablas anexas ..... 106**

**3. Diagnóstico-estrategia de tamizaje..... 128**

**3. Formulación del problema..... 128**

3.1. Pregunta clínica.....	128
3.2. Fundamentación .....	128
3.3. Protocolo de revisión de la literatura.....	129
3.4. Resumen de hallazgos .....	131
3.5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	133
3.2. Formulación de las recomendaciones.....	133
<b>4. Diagnóstico-inicio de tamizaje .....</b>	<b>138</b>
4. Formulación del problema.....	138
4.1. Pregunta clínica .....	138
4.2. Fundamentación.....	138
4.3. Protocolo de revisión de la literatura.....	139
4.4. Resumen de hallazgos .....	141
4.5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	142
4.2. Formulación de las recomendaciones .....	142
<b>5. Evaluación de riesgo cardiovascular .....</b>	<b>147</b>
5. Formulación del problema.....	147
5.1. Pregunta clínica 5.....	147
5.2. Fundamentación .....	147
5.3. Protocolo de revisión de la literatura.....	149
5.4. Resumen de hallazgos .....	151
5.5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	154
5.2. Formulación de las recomendaciones.....	155
<b>6. Metas de manejo.....</b>	<b>163</b>
6. Formulación del problema.....	163
6.1. Pregunta clínica 6.....	163
6.2. Fundamentación .....	163
6.3. Protocolo de revisión de la literatura.....	164
6.4. Resumen de hallazgos .....	166
6.5. Calidad del conjunto de la evidencia .....	170
6.2. Formulación de las recomendaciones .....	170
<b>Anexo 1. Perfil Grade de la evidencia. Metas de manejo en dislipidemia .....</b>	<b>178</b>
<b>Pregunta 6. En población adulta colombiana con dislipidemia, ¿cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares? .....</b>	<b>178</b>
<b>8. Manejo farmacológico con fibratos.....</b>	<b>180</b>
8. Formulación del problema.....	180
8. 1. Pregunta clínica 8.....	180
8. 2. Fundamentación .....	180
8. 3. Protocolo de revisión de la literatura.....	181

8.4. Resumen de los hallazgos .....	186
8.5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	190
8.2. Formulación de las recomendaciones.....	191
<b>9. Manejo farmacológico con ácido nicotínico .....</b>	<b>199</b>
9. Formulación del problema.....	199
9. 1. Pregunta Clínica 9 .....	199
9. 2. Fundamentación .....	199
9. 3. Protocolo de revisión de la literatura.....	200
9. 4. Resumen de hallazgos .....	203
9. 5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	209
9.2. Formulación de las recomendaciones.....	211
<b>10. Manejo farmacológico con Omega 3 .....</b>	<b>216</b>
10. Formulación del problema .....	216
10.1. Pregunta Clínica 10.....	216
10.2. Fundamentación.....	216
10.3. Protocolo de revisión de la literatura .....	217
10.4. Resumen de hallazgos.....	222
10.5. Calidad del conjunto de la evidencia .....	230
10.2. Formulación de las recomendaciones .....	230
2.8. Recomendaciones de investigación .....	234
<b>11. Manejo farmacológico con resinas secuestradoras de ácidos biliares .....</b>	<b>238</b>
11. 1. Formulación del problema .....	238
11.1.1. Pregunta clínica .....	238
11.2. Fundamentación .....	238
11.3. Protocolo de revisión de la literatura .....	239
11. 4. Resumen de hallazgos .....	243
11. 4. 1. Resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia .....	243
11. 4. 2. Resinas secuestradoras de ácidos biliares asociadas al uso de estatinas.....	246
11. 5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	247
11.2. Formulación de las recomendaciones.....	248
11. 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión.....	248
11. 2. 2. Consideración de beneficios y de riesgos.....	248
11. 2. 3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes .....	248
11. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos.....	249
11. 2. 5. Recomendaciones.....	249
11. 2. 6. Requisitos estructurales .....	249
11. 2. 7. Vigencia de la recomendación.....	249
11. 2. 8. Recomendaciones de investigación.....	250
<b>12. Manejo farmacológico con resinas secuestradoras de ácidos biliares.....</b>	<b>251</b>
12.1. Formulación del problema .....	251
12. 1. 1. Pregunta clínica 11.....	251
12. 1. 2. Fundamentación.....	251
12. 1. 3. Protocolo de revisión de la literatura .....	252

12. 1. 4. Resumen de hallazgos.....	255
12. 2. Formulación de las recomendaciones.....	260
12. 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión.....	260
12. 2. 2. Consideración de beneficios y de riesgos.....	261
12. 2. 3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes.....	261
12. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos.....	261
12. 2. 5. Recomendaciones.....	262
12. 2. 6. Requisitos estructurales.....	262
12. 2. 7. Vigencia de la recomendación.....	262
12. 2. 8. Recomendaciones de investigación.....	262
<b>13. Seguimiento.....</b>	<b>264</b>
13. 1. Formulación del problema.....	264
13. 1. 1. Pregunta clínica 13.....	264
13. 1. 2. Fundamentación.....	264
13. 1. 3. Protocolo de revisión de la literatura.....	264
13. 1. 4. Resumen de hallazgos.....	266
13. 1. 5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	267
13. 2. Formulación de las recomendaciones.....	267
13. 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión.....	267
13. 2. 2. Consideración de beneficios y de riesgos.....	268
13. 2. 3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes.....	269
13. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos.....	269
13. 2. 5. Recomendaciones.....	270
13. 2. 6. Requisitos estructurales.....	270
13. 2. 7. Vigencia de la recomendación.....	270
13. 2. 8. Recomendaciones de investigación.....	270
<b>14. Efectos adversos del tratamiento farmacológico.....</b>	<b>272</b>
14. 1. Formulación del problema.....	272
14. 1. 1. Pregunta clínica 14.....	272
14. 1. 2. Fundamentación.....	272
14. 1. 3. Protocolo de revisión de la literatura.....	275
14. 1. 4. Resumen de hallazgos.....	278
14. 1. 5. Calidad del conjunto de la evidencia.....	281
14. 2. Formulación de las recomendaciones.....	282
14. 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión.....	282
14. 2. 2. Consideración de beneficios y riesgos.....	282
14. 2. 3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes.....	283
14. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos.....	283
14. 2. 5. Recomendaciones.....	283
14.2.6. Requisitos estructurales.....	285
14. 2. 7. Vigencia de la recomendación.....	286
14. 2. 8. Recomendaciones de investigación.....	286

## **Sección II. Evaluación de costo-efectividad del tratamiento con estatinas de la dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia en adultos en Colombia**

<b>Resumen.....</b>	<b>2941</b>
<b>1. Proceso de priorización de preguntas y recomendaciones .....</b>	<b>289</b>
<b>2. Pregunta de evaluación económica .....</b>	<b>294</b>
<b>3. Objetivo.....</b>	<b>294</b>
<b>4. Métodos.....</b>	<b>295</b>
4.1. Población objeto de estudio.....	295
4.2. Horizonte de tiempo .....	295
4.3. Tipo de evaluación económica .....	295
4.4. Comparadores (alternativas de tratamiento consideradas).....	295
4.5. Perspectiva.....	296
4.6. Desenlaces .....	296
4.7. Tasa de descuento.....	297
<b>5. Revisión de la literatura de evaluaciones económicas.....</b>	<b>298</b>
<b>6. Medición y valoración de los desenlaces relevantes en salud para la evaluación económica.....</b>	<b>305</b>
6.1. Información sobre consumo de recursos y costos .....	305
6.2. Fuentes del consumo de recursos y costos.....	305
6.3. Medicamentos.....	305
6.3. Identificación de recursos.....	306
6.4. Consumo de recursos .....	306
6.5. Valoración del consumo de recursos.....	310
6.6. Información sobre la efectividad y la seguridad de los medicamentos .....	314
6.7. Información sobre utilidades.....	317
<b>7. Modelamiento .....</b>	<b>319</b>
7.1. Supuestos del modelo.....	321
7.2. Variabilidad e incertidumbre.....	321
<b>8. Resultados.....</b>	<b>322</b>
8.1. Análisis de costos .....	322
8.2. Análisis de costo-efectividad.....	322
Terapia moderada con estatinas.....	322
8.3. Análisis de sensibilidad determinístico.....	328
8.4. Análisis de sensibilidad probabilístico .....	329
<b>9. Discusión .....</b>	<b>332</b>
<b>10. Conclusiones .....</b>	<b>334</b>
<b>11. Referencias.....</b>	<b>334</b>

### **Sección III. Elementos para la implementación**

<b>Recomendaciones para la difusión, diseminación, adopción e implementación de la guía de práctica clínica (gpc) para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años*</b> .....	<b>368</b>
<b>1. Introducción</b> .....	<b>368</b>
<b>2. Definición de términos utilizados referentes a implementación de GPC</b> .....	<b>369</b>
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>370</b>
<b>4. Alcance</b> .....	<b>370</b>
<b>5. Identificación de barreras y facilitadores</b> .....	<b>371</b>
<b>6. Priorización de recomendaciones de la gpc para la prevención, la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años</b> .....	<b>373</b>
<b>7. Identificación de barreras y facilitadores para la implementación de las recomendaciones prioritizadas</b> .....	<b>375</b>
<b>8. Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC</b> .....	<b>375</b>

### **Anexos**

<b>Sección I</b> .....	<b>381</b>
Anexo 1. Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación del grupo desarrollador de la guía .....	381
<b>Anexo 2. Graduación de desenlaces y definición de preguntas clínicas con estructura pico</b> .....	<b>387</b>
<b>Anexo 3. Búsqueda y evaluación de guías de práctica clínica</b> .....	<b>396</b>
I. Búsqueda de la evidencia.....	396
II. Evaluación de calidad y proceso de las guías de práctica clínica .....	397
<b>Anexo 4. Recomendaciones sobre tamización en población adulta dadas por grupos internacionales desarrolladores de guías de práctica clínica sobre dislipidemias</b> .....	<b>402</b>
<b>Anexo 5. Perfiles de evidencia Grade</b> .....	<b>407</b>
<b>Anexo 6. Reporte de participación de pacientes en el desarrollo de la GPC</b> .....	<b>446</b>
<b>Anexo 7. Matriz de agregación y calificación de opiniones de los procesos de socialización</b> .....	<b>449</b>

## 6. Presentación general de las guías de práctica clínica

El Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano, que ha sido un paso gigantesco y positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable, es indispensable asegurar el recaudo y la administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, más no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que, además, el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados con los recursos disponibles.

Aun en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo y se maximicen las fuentes de financiación, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por lo tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso a las intervenciones y el uso de estas, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia, al seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto en cuidados personales de salud (clínicos) como en intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación, y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de más alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica) : visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias, y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información, y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia, entre 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, por medio de una normatización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de “pautas de manejo” que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, por medio de un sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo, económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la “pauta”.

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos, entonces, debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero, entonces, ¿cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer, sino por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes, sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (*evaluación de tecnología*) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (*aseguramiento de calidad, guías de práctica clínica*).

En este sentido, no todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiados por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir qué se incluye, cuándo, cómo, bajo qué circunstancias y con qué indicaciones y limitaciones. También, debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud, sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria, es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

*Eficiencia productiva:* El SGSSS debería privilegiar en su plan de beneficios intervenciones con probada eficacia y seguridad. En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe optar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

*Eficiencia distributiva:* Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, además de las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para la toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido), debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria, hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste, y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de guías de práctica clínica (GPC) basadas en evidencia sí puede modelar la práctica. Las GPC son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios.

Analizando la historia mundial, la primera reacción de una sociedad frente al incremento exponencial del gasto en salud es la contención de costos. No obstante, rápidamente se cae en la cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afecta la calidad de los procesos asistenciales, aumenta el riesgo de desenlaces desfavorables y, eventualmente, el supuesto ahorro se pierde al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas. Dado que la simple restricción del

gasto no parecía funcionar, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales, para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en “hacer bien las cosas”, es decir, protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos procesos estandarizados y protocolos.

“Hacer bien las cosas” probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducía en mejores desenlaces en salud. La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980, se centró en “hacer las cosas beneficiosas”. Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie con buenos resultados debe ser utilizado.

Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y, de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si, por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad más baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor) pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada qué cosas “son más beneficiosas”.

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra, entonces, en “hacer bien” (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que “hacen bien” (intervenciones con evidencia científica de que aportan más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como “aseguramiento de calidad basado en evidencia” y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GPC pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y autorregulación profesional del personal sanitario. En la medida en que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, si no a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

Finalmente, el producto que ahora presentamos requirió el trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia, que constituyeron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evaluación de Tecnologías en Salud), y la Sociedad Colombiana de Endocrinología, Asociación Colombiana de Medicina Interna y la

Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, con el fin de garantizar productos de altísima calidad y que den respuesta a las necesidades del país.

**Carlos Gómez-Restrepo**

Director del Proyecto GPC  
Pontificia Universidad Javeriana

**Luz Helena Lugo**

Directora del Proyecto GPC  
Universidad de Antioquia

**Rodrigo Pardo Turriago**

Director del Proyecto GPC  
Universidad de Antioquia

## 7. Siglas y acrónimos

ACC: Del inglés American College of Cardiology  
ACV: Ataque cerebrovascular  
AGREE II: Del inglés Appraisal of Guidelines Research and Evaluation  
AHA: Del inglés American Heart Association  
ALT: Alanina aminotransferasa  
AST: Aspartato aminotransferasa  
ATC: Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, por su sigla en inglés  
ATP: Del inglés Adult Treatment Panel  
AUC: Del inglés *Area under the Curve*. Área bajo la curva  
AVG: Años de vida ganados  
AVAC: Años de Vida ajustados por calidad  
CE: Razón de costo-efectividad  
CEVR: Center for the Evaluation of Value and Risk in Health  
cHDL: Colesterol HDL  
cLDL: Colesterol LDL  
CK: Creatina quinasa  
COP: Peso colombiano, por su sigla en inglés  
CTT: Del inglés Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators  
CUPS: Clasificación Única de Procedimientos en Salud  
DANE: Departamento Administrativo Nacional de Estadística  
DAP: Disponibilidad a pagar  
DASH: Del inglés Dietary Approaches to Stop Hypertension  
DL: Decilitro  
DS: Desviación estándar  
DM: Diferencia de medias  
DM tipo 2: Diabetes *mellitus* tipo 2  
ECA: Ensayo clínico aleatorizado  
ECC: Ensayo clínico controlado  
ECV: Enfermedad cardiovascular  
EE: Evaluación económica  
EPS: Entidades Promotoras de Salud  
ERC: Enfermedad renal crónica  
GAI: Guía de Atención Integral  
GDG: Grupo desarrollador de la guía

GM: Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano

GG: Grupo Gestor

GPC: Guía de práctica clínica

GRADE: Del inglés Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HR: Del inglés *Hazard Ratio*

I<sup>2</sup>: Índice I<sup>2</sup>

IAM: Infarto agudo del miocardio

IC: Intervalo de confianza

ICER: Razón de costo-efectividad incremental, por su sigla en inglés

IPC: Índice de Precios al Consumidor

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LR: Del inglés *Likelihood Ratio*. Razón de probabilidad

M-A: Meta-análisis

MG: Miligramo

NHANES: Del inglés National Health and Nutrition Examination Survey

NNH: Número necesario para hacer daño

NNT: Número necesario a tratar

OR: Del inglés *Odds Ratio*

*p*: Valor de *p*

PECOT+R: Participante, exposición, comparación, desenlace, tiempo y recursos

POS: Plan Obligatorio de Salud

PROCAM: Del inglés Prospective Cardiovascular Munster

RCEI: Razón de costo-efectividad incremental

RR: Riesgo relativo

RSL: Revisión sistemática de la literatura

SCORE: Del inglés Systematic Coronary Risk Evaluation

SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud

SISMED: Sistema de Información de Precios de Medicamentos

SIGN: Del inglés Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Tarifas ISS: Manual de Tarifas de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social

TG: Triglicéridos

USD: Dólar de los Estados Unidos, por su sigla en inglés

VMI-CFN: Sistema Vademécum Med-Informática – Catálogo Farmacéutico Nacional

# Sección I

## Guía de Práctica Clínica

## 1. Resumen ejecutivo

La *Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años* está dirigida a los adultos en riesgo para el desarrollo de dislipidemia o con diagnóstico establecido de dislipidemia, como también, para todo el personal de salud encargado de su atención en los diferentes niveles de complejidad del sistema de salud colombiano. Permitirá brindar parámetros de práctica clínica, basados en la mejor evidencia disponible para la atención en salud y el uso racional de recursos en esta patología.

Se introducen cambios en el proceso de atención, que buscan disminuir la variabilidad injustificada en el abordaje de este grupo de pacientes generando procesos eficientes, sencillos y ajustados a la población colombiana; la guía es el resultado de un arduo proceso en el que se contó con la participación de expertos temáticos y expertos metodológicos, así como representantes de los pacientes y de las sociedades científicas y las universidades involucradas, y del Ministerio de Salud y Protección Social. En la siguiente sección se presentarán de forma resumida las recomendaciones y los puntos de buena práctica clínica para cada una de las preguntas formuladas, información que se amplía posteriormente en el capítulo respectivo.

### Pregunta clínica 1

**1-A.** En la población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de aumentar el ejercicio supervisado, comparado con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV]).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Aumento de la capacidad de ejercicio.
- f. Impacto en el peso corporal.

**1-B.** En la población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de aumentar el ejercicio no supervisado, comparado con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV]).

- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Aumento de la capacidad de ejercicio.
- f. Impacto en el peso corporal.

### Recomendaciones

1. Se sugiere hacer ejercicio físico de resistencia cardiovascular entre tres y cinco veces a la semana, con intensidad de moderada a vigorosa (nivel de esfuerzo 6-8 en la Escala de 1-10 de Percepción de Esfuerzo de Borg<sup>1</sup>).
  - La actividad debe durar entre 20 y 60 minutos cada vez, e incluir la movilización de grupos musculares grandes. La actividad puede fraccionarse durante el día, en periodos iguales de 15 a 20 minutos.
  - Se sugieren como ejercicios de resistencia cardiovascular: la caminata, el trote de suave a moderado, la bicicleta móvil o estática, la banda caminadora o elíptica, el baile, los aeróbicos y la natación.
  - Idealmente, debe ser una actividad que esté al alcance de la persona todos los días, y que no le signifique dificultades logísticas o económicas.

### Recomendación débil a favor de la intervención.

### Puntos de buena práctica clínica

- Es deseable la asesoría de un profesional de la salud con experiencia en la prescripción del ejercicio físico.
- Se propone una evaluación antes de recomendar el ejercicio y la actividad física, y que incluya antecedentes personales y familiares, estratificación del riesgo cardiovascular, comorbilidades

<sup>1</sup> Escala de Percepción de Esfuerzo de Borg (puntuación de 1 a 10):

0	Reposo/nada
1	Muy, muy ligero
3	Ligero
4	Moderado
5	Algo duro
6	Duro
7	
8	Muy duro
9	
10	Extremadamente duro

y cointervenciones, además de la salud mental, el estado cognoscitivo y el estado osteoarticular.

- En pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, con alto riesgo cardiovascular o con diabetes, dicha evaluación deberá ser realizada por un especialista antes de iniciar el ejercicio.
- Al momento de dar las indicaciones deberá tenerse en cuenta el nivel habitual de actividad física y de ejercicio, los gustos y las preferencias del paciente, así como las barreras para la realización de actividad física.
- El ejercicio físico deberá iniciarse de manera progresiva, según el nivel de tolerancia y la respuesta individual de la persona. Además, deberá haber aumentos progresivos, tanto en la carga (esfuerzo) como en la duración y en la frecuencia semanal.
- Cada sesión de ejercicio físico debe incluir, necesariamente, una etapa de calentamiento (ejercicios de activación, movilidad articular y estiramientos cortos), una central (de entrenamiento de la resistencia cardiorrespiratoria y de la fuerza de resistencia) y una de vuelta a la calma (ejercicios de respiración, de relajación, de flexibilidad).
- Además de la actividad física, deberán hacerse actividades de ejercicio para completar entre 150 y 300 minutos a la semana.
- Durante la valoración por el profesional de salud se le deberá hacer énfasis al paciente en los beneficios múltiples del ejercicio en cuanto a salud ósea, articular, muscular, cardíaca, respiratoria y mental.
- Adicionalmente, debe enseñársele al paciente que los beneficios del ejercicio son reversibles, de manera que si se suspende se irán perdiendo progresivamente los logros alcanzados.
- Es aconsejable dar instrucciones sobre los signos y los síntomas ante los cuales debe suspenderse la realización de ejercicio físico, y consultar, si es el caso, al profesional de la salud. Estos deben incluir desmayos, dolor torácico opresivo, sensación de palpitaciones o taquicardia que no cede con el reposo, disnea, dolores musculares o articulares de intensidad moderada a fuerte, cefalea o mareo, o bien, alteraciones en la visión o en la audición durante o después del ejercicio.

## Pregunta clínica 2

En la población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de diferentes tipos de dieta (*Dietary Approaches to Stop Hypertension* [DASH], dieta mediterránea, dieta baja en grasas, dieta modificada en grasas y dieta combinada) y consejería nutricional, comparados con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV]).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Impacto en el peso corporal.
- e. Adherencia.

### Recomendaciones

1. Se sugiere el consumo de dietas ricas en frutas, verduras, leguminosas, cereales con grano entero y frutos secos.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

2. Se sugiere mantener el peso dentro de los rangos recomendados del Índice de Masa Corporal (IMC)<sup>2</sup>.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

3. Se sugiere consumir tres porciones de fruta<sup>3</sup> y dos de verduras al día, así como limitar la ingesta de jugos; especialmente, la de jugos que tengan adición de azúcar.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

4. Se sugiere preferir el uso de cereales integrales, como avena, arroz, pasta, pan y maíz, sobre otras formas de administración de carbohidratos, como las harinas refinadas.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

---

<sup>2</sup> Índice de Masa Corporal (IMC): medida para evaluar el peso corporal, que lo relaciona con la estatura;  $IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$ . Los límites que se han sugerido al respecto son:

- Peso bajo:  $IMC < 20$ .
- Peso normal:  $IMC \geq 20$  &  $IMC < 25$ .
- Sobrepeso:  $IMC \geq 25$  &  $IMC < 30$ .
- Obesidad:  $IMC \geq 30$ .

<sup>3</sup> Una porción de fruta equivale a una taza.

5. Se sugiere consumir una o dos veces al día una porción de proteína de origen animal; preferiblemente, carnes blancas, como pollo o pescado; las carnes rojas, dos veces a la semana, y carne de cerdo, en sus cortes magros, como pernil o lomo.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

6. Se sugiere eliminar todas las grasas visibles de las carnes.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

7. Se sugiere limitar el aporte de ácidos grasos saturados, provenientes de la grasa visible de las carnes, de los aceites de coco y de palma, de la mantequilla, de las margarinas, de la tocineta, de la crema de leche, de la leche entera y de los quesos amarillos, así como la de los embutidos.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

8. Se sugiere aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, presentes en los aceites de oliva y de canola, en el aguacate y en los frutos secos<sup>4</sup> (nueces, avellanas, pistachos y almendras).

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

9. Se sugiere aumentar el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega 3, como los pescados de mar; particularmente, el salmón, el atún en filete o enlatado en agua o en aceite de oliva, la sierra, el jurel, el arenque y las sardinas.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

#### **Puntos de buena práctica clínica**

- Es aconsejable moderar el consumo de azúcar y de alimentos que la contengan, y evitar un aporte mayor que el 10% del valor calórico total (VCT).
- Se debe limitar la ingesta de edulcorantes calóricos; especialmente, la fructosa, ya que su exceso puede aumentar los niveles de triglicéridos.
- Se propone utilizar edulcorantes no calóricos, como aspartame, acesulfame K, estevia y sucralosa.

---

<sup>4</sup> Un cuarto de tasa, o 25 g/día.

### Pregunta clínica 3

En la población adulta en Colombia, ¿cuál es la estrategia más adecuada de tamización de dislipidemia (medición del perfil lipídico completo, comparado con medición de colesterol total)?

#### Recomendaciones

1. Para la tamización de dislipidemias en la población adulta colombiana, se sugiere la medición en sangre venosa periférica de CT, HDL, TG y cálculo de LDL, mediante la fórmula de Friedewald, cuando el valor de los TG es menor que 400 mg/dL, o medición directa si el valor de los TG es mayor que 400 mg/dL.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

2. Se sugieren los siguientes intervalos para realizar un nuevo perfil lipídico:

- Hacer tamización cada año a personas con perfil lipídico normal y que presenten alguno de los siguientes factores de riesgo adicionales:
  - Hipertensión arterial.
  - Diabetes mellitus.
  - Obesidad.
  - Enfermedad inflamatoria autoinmune (lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide).
  - Aneurisma de la aorta torácica.
  - Engrosamiento de la íntima carotídea.
  - Enfermedad renal crónica con depuración menor que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>sc.

3. Realizar tamización cada dos años a personas con perfil lipídico normal y sin factores de riesgo adicionales.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

#### Puntos de buena práctica clínica

- En relación con la toma de la muestra de sangre venosa periférica, se prefiere su realización una vez el paciente haya completado por lo menos ocho horas de ayuno (idealmente, 12

horas), con el fin de disminuir la variabilidad de la medición de las fracciones lipídicas en la sangre.

- No es recomendable hacer rutina de medición de lipoproteínas especiales o apolipoproteínas, las cuales deberán ser solicitadas en casos específicos, por especialistas en el manejo de dislipidemias.

#### Pregunta clínica 4

En la población colombiana, ¿el inicio de tamización para dislipidemia a los 45 años, comparado con su realización antes de esta edad, disminuye el riesgo de mortalidad o de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?

#### Recomendaciones

1. Se sugiere como edad de inicio de tamización en personas asintomáticas o sin factores de riesgo los 45 años para hombres y mujeres, o a cualquier edad en mujeres posmenopáusicas.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

2. Se sugiere hacer la tamización siempre, independientemente de la edad, en personas que tengan alguna de estas condiciones:

- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Obesidad.
- Enfermedad cardiovascular.
- Enfermedad inflamatoria autoinmune (lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide).
- Aneurisma de la aorta torácica.
- Engrosamiento de la íntima carotídea.
- Enfermedad renal crónica con depuración menor que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>sc.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

#### Punto de buena práctica clínica

- En cada contacto con el personal de salud encargado del manejo y el seguimiento de dislipidemias se deberán comentar con el paciente y recomendarse las prácticas relacionadas con estilos y hábitos de vida saludables.

### Pregunta clínica 5

En la población colombiana, ¿el modelo de Framingham, comparado con los modelos PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) y SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), tiene mejor desempeño en la predicción de desenlaces cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes con diagnóstico de dislipidemia?

#### Recomendación

1. En la población de prevención primaria o sin enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta, se recomienda utilizar la escala de Framingham recalibrada para Colombia<sup>5</sup> con el fin de clasificar el riesgo.

#### Recomendación fuerte a favor de la intervención.

#### Puntos de buena práctica clínica

Las personas en los siguientes grupos tienen condiciones que por sí mismas implican un riesgo mayor y manejo farmacológico. Por tanto, no es necesario utilizar tablas para cálculo de riesgo:

- Historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>6</sup>.
- Hipercolesterolemia con niveles de LDL mayores que 190 mg/dL.
- Diabetes mellitus.
- Es aconsejable que en la consulta de primera vez el médico tenga un tiempo disponible de 30 minutos; esto, con el fin de:

<sup>5</sup> La escala de riesgo recalibrada para Colombia se entiende como el cálculo derivado de la escala original de Framingham multiplicado por 0,75.

<sup>6</sup> Se consideran pacientes con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica quienes hayan presentado eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o inestable), ACV, ataque isquémico transitorio (AIT), historia previa de revascularización (coronaria o de otro tipo), o enfermedad vascular aterosclerótica de los miembros inferiores.

- Facilitar una adecuada aplicación de las tablas de riesgo, como la propuesta por Framingham.
- Asegurar una suficiente explicación al paciente sobre el significado del riesgo coronario y el tratamiento y el pronóstico correspondientes.

## Pregunta clínica 6

En la población adulta colombiana con dislipidemia, ¿cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?

### Recomendaciones

1. Se recomienda definir el manejo de pacientes con dislipidemia con base en el riesgo absoluto de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares a 10 años. Para ello debe llevarse a cabo una evaluación clínica que determine la presencia de condiciones de alto riesgo.
  - En dicha evaluación deberá determinarse si el paciente cumple alguna de las siguientes condiciones, que indican manejo farmacológico:
    - Historia previa de eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o inestable, ACV, ataque isquémico transitorio, historia previa de revascularización coronaria o de otro tipo, o enfermedad vascular aterosclerótica de los miembros inferiores).
    - Hipercolesterolemia con c-LDL mayor que 190 mg/dL.
    - Diabetes mellitus.
    - Estimado de riesgo mayor que el 10%, de acuerdo con la escala de Framingham ajustada para Colombia.
    - En caso de no presentar ninguna de las condiciones anteriores, la evaluación clínica deberá determinar, adicionalmente, la presencia de entidades que podrían, en pacientes seleccionados, indicar manejo farmacológico:
      - Colesterol LDL mayor que 160 mg/dL.
      - Historia familiar de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad

(hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).

**Recomendación fuerte a favor de la intervención.**

2. No se recomienda utilizar metas de niveles de colesterol LDL para definir la intensidad del manejo farmacológico.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

#### **Puntos de buena práctica clínica**

- Se considera que en la consulta de primera vez el tiempo que debe tener el médico de atención primaria deberá ser de, al menos, 30 minutos. Esto, con el fin de garantizar una evaluación clínica adecuada y completa, así como para asegurar una explicación completa al paciente sobre el significado del riesgo coronario y la indicación del tratamiento escogido, con su correspondiente pronóstico.
- No es aconsejable la medición rutinaria de niveles de proteína C reactiva (PCR), ni del índice tobillo-brazo, o índice de calcio, pues no se ha demostrado la relación de costo-utilidad de dichas mediciones.

### **Pregunta clínica 7**

En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas, comparado con no usarlas, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, ataque cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Toxicidad hepática.
- f. Miopatía.
- g. Cáncer.
- h. Diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2).

## Recomendaciones

1. Se recomienda el inicio de terapia con estatinas de alta intensidad<sup>7</sup> en:

- Personas con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>8</sup>.
- Personas con nivel de colesterol LDL > 190 mg/dL.
- Personas con DM tipo 2, mayores de 40 años, que tengan un factor de riesgo cardiovascular asociado<sup>9</sup> y LDL > 70 mg/dL.
- Personas con estimación de riesgo cardiovascular > 10% a 10 años, según la escala de Framingham recalibrada para Colombia.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención.**

2. Se recomienda el inicio de terapia con estatinas de moderada intensidad<sup>3</sup> en:

- Personas con DM tipo 2, mayores de 40 años, con LDL > 70 mg/dL y sin criterios de terapia intensiva.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención.**

3. Se sugiere considerar terapia con estatinas de moderada intensidad en personas que no quedaron incluidas dentro de ninguno de los grupos anteriores y tengan una o más de las siguientes condiciones:

- Nivel de colesterol LDL > 160 mg/dL.
- Historia familiar de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

<sup>7</sup> En personas mayores de 75 años podrá definirse el uso de estatinas de alta o de moderada intensidad según el balance de riesgo-beneficio, o según la preferencia del paciente.

<sup>8</sup> Se consideran personas con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica quienes hayan presentado eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o inestable), ACV, AIT, historia previa de revascularización (coronaria o de otro tipo) o enfermedad vascular aterosclerótica de los miembros inferiores.

<sup>9</sup> Se consideran factores de riesgo cardiovascular: HTA, obesidad, tabaquismo.

**Tabla 1. Intensidad de la terapia farmacológica con estatinas**

Moderada intensidad	Alta intensidad
Reducción de LDL de entre el 30%-50%	Reducción del LDL $\geq$ 50%
Atorvastatina 10, 20, 40 mg	Atorvastatina 80 mg
Rosuvastatina 5, 10, 20 mg	Rosuvastatina 40 mg
Pravastatina 40 mg	
Simvastatina 20, 40 mg	
Lovastatina 20, 40 mg	

**Nota:** La intensidad de la terapia con estatinas se define según el porcentaje de reducción de LDL respecto a la concentración basal del individuo.

**Punto de buena práctica clínica**

- Se deben implementar las estrategias de prevención primaria de DM tipo 2 definidas para la población general, como parte de la vigilancia clínica de los pacientes que reciben terapia con estatinas.

**Pregunta clínica 8**

**8 A.** En la población adulta con dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia, ¿el uso de fibratos, comparado con no usarlos, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

**8 B.** En la población adulta con hipertrigliceridemia aislada, o dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia, ¿el uso de estatinas combinadas con fibratos, comparado con estatinas, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- Mortalidad.
- Disminución de los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM— y ataque cerebrovascular —ACV—).
- Niveles de las fracciones lipídicas.
- Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- Miopatía.
- Toxicidad hepática.

## Recomendaciones

1. En personas con una hipertrigliceridemia mayor o igual que 500 mg/dL se sugiere iniciar tratamiento farmacológico con fibratos y estudiar la causa de base.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

2. No se recomienda el uso de fibratos como primera línea de tratamiento para personas con dislipidemia mixta, cuando los niveles de triglicéridos sean menores que 500 mg/dL.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

3. Se sugiere el uso de fibratos en personas que presenten dislipidemia mixta con predominio de la hipertrigliceridemia (menor que 500 mg/dL) y que presenten intolerancia o contraindicación para el uso de estatinas.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

4. Se sugiere no usar la terapia combinada de fibratos con estatinas como primera línea de tratamiento para dislipidemia mixta con predominio de la hipertrigliceridemia.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

## Pregunta clínica 9

En la población adulta con dislipidemia mixta, ¿el uso de ácido nicotínico combinado con estatinas, comparado con ácido nicotínico solo, o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Rubicundez.
- f. Hepatotoxicidad.

### Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de niacina como primera línea de tratamiento para la dislipidemia.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

2. En personas con dislipidemia e historia de intolerancia o contraindicación para recibir estatinas, se sugiere considerar el uso de niacina en dosis de 0,5 g/día-3 g/día, en fórmulas de liberación prolongada, como terapia alternativa<sup>10</sup>.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

3. Se sugiere no utilizar la combinación de niacina y estatinas como primera línea de manejo en personas con dislipidemia.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

### Pregunta clínica 10

En la población adulta con dislipidemia mixta, ¿el uso de omega 3 asociado al manejo estándar (estatinas), comparado con el uso de omega 3 solo o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV]).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Olor a pescado.
- f. Cáncer.

### Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de omega 3 como primera línea de tratamiento para la dislipidemia.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

---

<sup>10</sup> De acuerdo con la preferencia del paciente y considerando los efectos secundarios.

2. Se sugiere administrar suplementos de omega 3 (presentación farmacológica con dosis superiores a 2,5 g/día) en pacientes con eventos previos (prevención secundaria) que tengan intolerancia o contraindicación para recibir estatinas, fibratos y ácido nicotínico.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

3. En personas con las características previamente mencionadas, y que, adicionalmente, declaren no estar dispuestas a aceptar el efecto adverso (mal olor o sabor a pescado), se sugiere considerar el uso de otros medicamentos, tipo ezetimibe o resinas secuestradoras de ácidos biliares.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

4. Se sugiere administrar suplementos de omega 3 (presentación farmacológica con dosis superiores a 2,5 g/día) en pacientes con hipertrigliceridemia persistente, mayor que 500 mg/dL, a pesar del manejo con fibratos.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

5. Se sugiere no utilizar la combinación de omega 3 y estatinas.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

#### ***Puntos de buena práctica clínica***

- Se insiste en que se está haciendo referencia al omega 3 en presentación farmacológica, y no a dietas ricas en omega 3 ni en omega 3 de origen vegetal. Dichas formas de administración no proporcionan las dosis que han demostrado beneficios en los estudios clínicos presentados.
- De igual forma, cabe resaltar que la mayoría de los suplementos nutricionales disponibles en el mercado presentan concentraciones de omega 3 de entre 300 mg y 720 mg, por lo cual se requerirían, como mínimo, 3 cápsulas de este tipo, y habitualmente 8, para alcanzar la dosis sugerida de 2,5 g/día, como mínimo.

### **Pregunta clínica 11**

En la población adulta con hipercolesterolemia, quienes tienen contraindicación de estatinas o no las toleran, ¿el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, comparado con terapia combinada con estatinas o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Estreñimiento.
- f. Adherencia.

### Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como primera línea del tratamiento para la dislipidemia.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

2. Se sugiere considerar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares en monoterapia como terapia alterna en caso de intolerancia a otras terapias<sup>11</sup>.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

#### Punto de buena práctica clínica

- A los pacientes a quienes se considere candidatos al tratamiento farmacológico con resinas secuestradoras de ácidos biliares en monoterapia se les deberán explicar los potenciales efectos secundarios en el tracto gastrointestinal, para su identificación y su manejo rápidos.

### Pregunta clínica 12

**12 A.** En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas asociadas a inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) produce cambios sobre los siguientes eventos?:

**12 B.** En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) como monoterapia produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.

---

<sup>11</sup> Estatinas, fibratos, ácido nicotínico y omega 3.

- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV]).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Cáncer.

### Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de ezetimibe como primera línea de tratamiento para la dislipidemia.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

2. En pacientes con intolerancia o efectos adversos a otras terapias<sup>12</sup> se puede considerar el uso de ezetimibe en monoterapia.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

3. No se recomienda el uso de ezetimibe en combinación con estatinas.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

### Pregunta clínica 13

En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico, ¿cada cuánto debe hacerse el control de los niveles de colesterol, tanto en pacientes que se encuentran en metas de manejo como en quienes no se encuentran en dichas metas?

### Recomendación

1. Se sugiere hacer control a las ocho semanas de iniciada la intervención terapéutica para dislipidemia, con la idea de evaluar la adherencia al tratamiento<sup>13</sup>.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

<sup>12</sup> Estatinas, fibratos, ácido nicotínico y omega 3.

<sup>13</sup> En este punto se debe tener en cuenta que con estatinas de alta intensidad es esperable una reducción del colesterol LDL > 50% de la línea de base pretratamiento, mientras que con las estatinas de moderada intensidad es esperable que el colesterol LDL disminuya del 30%-50% de la línea de base pretratamiento.

#### Punto de buena práctica clínica

- En cada contacto con el personal de salud encargado del manejo y el seguimiento de dislipidemias deberán comentarse con el paciente y recomendarse las prácticas relacionadas con estilos y hábitos de vida saludable.

#### Pregunta clínica 14

En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico, ¿cuál es la estrategia más adecuada para detectar efectos adversos (elevación de la creatina quinasa [CK] y de las aminotransferasas), y cada cuánto debe realizarse?

#### Recomendaciones

a. Se sugiere administrar estatinas en esquema moderado en quienes, teniendo indicación de estatinas en esquema intensivo, presenten las siguientes condiciones predisponentes a efectos adversos:

- Comorbilidades múltiples o serias, incluyendo alteración de la función hepática o de la renal.
- Historia de intolerancia previa a las estatinas, o de enfermedades musculares.
- Elevaciones inexplicadas de AST o de ALT superiores a tres veces el límite superior de la normalidad.
- Uso concomitante de otros medicamentos que afecten el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos).
- Tener más de 75 años de edad, según el balance riesgo-beneficio y las preferencias del paciente.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

b. En pacientes con indicación de tratamiento en esquema moderado que presenten condiciones predisponentes para desarrollar efectos adversos se sugiere discutir con ellos la relación riesgo-beneficio. Si se inicia el tratamiento, se debe hacer seguimiento clínico estricto.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

c. Se sugiere no hacer mediciones rutinarias de los niveles de CK en personas que reciben terapia con estatinas.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

d. Se sugiere medir los niveles de CK en personas que presenten síntomas musculares durante la terapia con estatinas. Los síntomas incluyen mialgias, debilidad o fatiga generalizada.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

e. Se sugiere medir los niveles basales de CK en personas asintomáticas, pero que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Historia personal o familiar de intolerancia a las estatinas.
- Enfermedad muscular.
- Uso concomitante de medicamentos que alteren el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos).

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

f. Se sugiere no hacer mediciones rutinarias de AST y de ALT en todas las personas que van a iniciar manejo con estatinas.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

g. Se sugiere medir los niveles de ALT al inicio de la terapia si el paciente tiene alguna condición clínica como síndrome metabólico, historia de abuso del alcohol y de uso de medicamentos que alteren el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos) o que sean hepatotóxicos.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

h. Se sugiere medir los niveles de AST y de ALT si se presentan síntomas sugestivos de toxicidad hepática, tales como:

- Fatiga o debilidad inusuales.
- Pérdida del apetito.

- Dolor abdominal.
- Aparición de ictericia.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

**Punto de buena práctica clínica**

- Es deseable que todo el personal de la salud conozca el potencial de efectos adversos de los medicamentos hipolipemiantes, y que dicho potencial se discuta en consulta con cada paciente.

## 2. Introducción

La aterosclerosis y sus complicaciones son la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo (1-8). La principal complicación de la aterosclerosis, la enfermedad isquémica coronaria, es la primera causa de mortalidad en el mundo entero. Colombia no es una excepción: también en el país, la enfermedad isquémica coronaria es la primera causa de mortalidad, y tal como sucede en los otros países en desarrollo, se espera que para 2025 sea también la primera causa de morbilidad.

La aterosclerosis empieza con el daño de la pared arterial, causado por niveles anormales de fracciones lipídicas (colesterol y triglicéridos) y por niveles elevados de presión arterial, con la ayuda de otros factores como hiperglucemia, hiperhomocisteinemia, tabaquismo, alteraciones en el sistema inmune y otras alteraciones metabólicas e inflamatorias.

Para 2010, las enfermedades isquémicas del corazón ocuparon en Colombia el primer puesto en mortalidad en hombres de 45 a 64 años, con el 16,9% de los casos (tasa de 101,3 por 100 000 habitantes), seguidas por las agresiones (9,8%) y las enfermedades cerebrovasculares (5,8%, con una tasa de 34,8/100 000). En las mujeres, las enfermedades isquémicas del corazón también ocuparon el primer lugar (12,9% de las muertes, con tasa de 48,4/100 000), y las enfermedades cerebrovasculares, el segundo lugar (9,1% de las muertes, con una tasa de 34,2/100 000). En las personas mayores de 65 años, también las enfermedades isquémicas ocupan el primer lugar (21,3% de muertes, con tasa de 892,5/100 000 en hombres y el 19,6%, con tasa de 675,9/100 000 en mujeres), y las cerebrovasculares, el tercer lugar (9,0%, con una tasa de 377,4/100 000) en hombres, y el segundo, en mujeres (11,4% de las muertes, con una tasa de 394,3/100 000) (9-11).

Si bien una alta proporción de las dislipidemias aterogénicas corresponde a trastornos genéticos, como la hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota, la hiperlipidemia familiar combinada, la hipertrigliceridemia familiar y las hipoalfalipoproteinemias genéticas, una proporción también alta, de entre el 40% y el 50%, corresponde a trastornos secundarios a condiciones adquiridas, generalmente prevenibles o modificables, como la obesidad, la resistencia a la insulina, el hipotiroidismo, la diabetes mellitus, el sedentarismo, el tabaquismo y algunos medicamentos, como los utilizados para el tratamiento de la infección por VIH (1-8).

Adicionalmente, hay condiciones que facilitan la aparición de complicaciones, como los estados protrombóticos o inflamatorios, y que deben ser considerados en la terapia.

La prevención, el diagnóstico temprano de las dislipidemias y su tratamiento adecuado son fundamentales para prevenir y controlar las enfermedades cardiovasculares, así como para lograr la

mejor eficiencia en los procesos diagnósticos y terapéuticos, por la enorme carga que significan para el sistema de salud. Los estudios internacionales muestran cómo el porcentaje de adultos que logran las metas en lípidos es bajo (NHANES 45% (12), L-TAP 39% (13), CARPAT 42% (14) ), y que las mismas metas no son mejores en la población con enfermedad coronaria (NHANES 20% (12) , CARPAT 18% (14) y L-TAP 20% (13) ).

Es fundamental, como puede apreciarse, racionalizar el uso de recursos para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las dislipidemias, así como para asegurar el manejo más eficiente de la enfermedad, que prevenga las complicaciones, las secuelas y la mortalidad relacionadas.

El Ministerio de Salud y Protección Social ha encargado a la Pontificia Universidad Javeriana y a la Alianza de las Universidades Javeriana, Nacional y Antioquia el desarrollo de una *Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años*. La guía proporcionará recomendaciones para la buena práctica, que están basadas en la mejor evidencia clínica disponible, y las consideraciones adicionales relevantes para el contexto nacional, como costos, preferencias de los pacientes y la relación entre los beneficios y los riesgos de las tecnologías de interés (pruebas, estrategias de manejo, intervenciones, medicamentos) para la guía de práctica clínica en cuestión.

El proceso de desarrollo de la guía se describe detalladamente en el manual para el desarrollo de guías de práctica clínica y en la actualización de dicha metodología (disponible en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social). Dicho manual se generó en un proceso con dos componentes fundamentales: uno técnico, basado en el análisis de la mejor evidencia disponible en el tema, y uno participativo, en el que múltiples grupos de expertos y de organizaciones interesadas hicieron su aporte en la generación del manual.

Las presentes guías clínicas del Ministerio de Salud y Protección Social pretenden brindar un marco de referencia para aplicar los procesos asistenciales en todos los niveles de complejidad. Las declaraciones contenidas para cada proceso reflejan la evidencia científica identificada y utilizada para su formulación.

La disponibilidad de una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el manejo de las dislipidemias implica unificar las estrategias diagnósticas, racionalizar el gasto en el área y reducir el número de exámenes innecesarios por la edad, el nivel de riesgo o la condición del sujeto, pero también, maximizar la efectividad, por la solicitud apropiada de la combinación de exámenes que permita tomar las decisiones apropiadas en la materia.

## Referencias

1. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29:151-67.
2. Las dislipoproteinemias en adultos. 2005 (s. d.).
3. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2013 [citado 2013 nov. 13]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239922>
4. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2013 [citado 2014 ene. 16]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239921>
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
7. Stone NJ, Robinson J, 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. *J Am Coll Cardiol*. [internet]. 2013 [citado 2013 dic. 11]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239923>
8. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2013 [citado 2014 ene. 28]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239920>
9. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva: WFO; 2007.
10. Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Indicadores Básicos 2010. Situación de Salud en Colombia. Bogotá: OPS/Minsalud; 2010.
11. Organización Panamericana de la Salud. Situación de salud en las Américas. Indicadores básicos 2012. Washington: OPS; 2012.

12. U. S. Department of Health and Human Services (DHHS), National Center for Health Statistics. Public Use Data File Documentation Number 76200. Springfield VC for DC and P. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, NHANES III Laboratory Data File. 1996.
13. Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP) : a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Arch Intern Med. 2000;160:459-67.
14. Ciruzzi M, Rudich V, Rozlosnik J, et al. Colesterol plasmático y riesgo de infarto agudo de miocardio. Rev Argent Cardiol. 1997;65:267-75.

### 3. Alcance y objetivos de la guía

#### Alcance

Las áreas tratadas por la Guía se describen en las secciones siguientes.

##### **a. Población**

Las recomendaciones van dirigidas a adultos mayores de 18 años en riesgo de desarrollar dislipidemia o con diagnóstico establecido de dislipidemia.

En esta Guía *no se contemplan* los pacientes con las siguientes características:

- Menores de edad (menores de 18 años).
- Con diagnóstico de dislipidemia en la infancia o en la adolescencia (estas condiciones clínicas ameritan recomendaciones específicas que exceden el alcance del presente documento).
- El manejo específico de las patologías y condiciones clínicas que se asocian a dislipidemia, como el hipotiroidismo, la diabetes, el síndrome nefrótico, la enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal, el alcoholismo y el sida.

##### **b. Ámbito asistencial**

Dada la importancia de esta patología, se hace necesario el desarrollo de una guía de práctica clínica que en nuestro medio permita a los clínicos asegurar el manejo adecuado de los pacientes. El desarrollo de las guías de práctica clínica está diseñado no solo para el médico supraespecialista, sino también para el personal clínico asistencial que tenga a su cargo la prevención, detección temprana, atención integral y seguimiento de las dislipidemias en el adulto; en los diferentes niveles de atención. Esto incluye:

- Los médicos de atención primaria (médicos generales e internistas generales), los especialistas (cardiólogos, endocrinólogos, expertos en dislipidemias, en riesgo cardiovascular) y, en general, toda la población médica, que tiene como una de sus responsabilidades el tamizado y manejo inicial o remisión del paciente con dislipidemia.
- Personal del área de la salud que trabaja con pacientes en riesgo cardiovascular o en clínicas de atención primaria, de hipertensión, dislipidemias, diabetes o de riesgo cardiovascular, así como los que trabajan en programas de promoción y prevención de la salud.

- Los especialistas en nutrición y en nutrición clínica, así como los grupos de apoyo a pacientes con dislipidemias, diabetes, hipertensión arterial riesgo cardiovascular.
- El personal de las aseguradoras y prestadores de servicios de salud en sus programas de promoción, prevención, tamizado y control de prevención primaria y secundaria de enfermedades cardio y cerebrovasculares.
- Los pacientes con dislipidemias o riesgo cardiovascular aumentado.
- La población general, para la prevención de dislipidemias, identificación temprana de estas, identificación de otros factores de riesgo para enfermedad coronaria y cerebrovascular.

Al ser una Guía del Ministerio de Salud y Protección Social, las recomendaciones generadas solo serán aplicables en el contexto nacional.

La guía *no* cubrirá los siguientes aspectos clínicos:

- El manejo específico de las patologías y condiciones clínicas que se asocian a dislipidemia, como el hipotiroidismo, la diabetes, el síndrome nefrótico, la enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal, el alcoholismo y el sida.

## Objetivo general

Brindar parámetros de práctica clínica, basados en la mejor evidencia disponible para la atención en salud y utilización racional de recursos para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años.

## Objetivos específicos

1. Generar cambios en la práctica clínica por medio de recomendaciones sencillas y claramente aplicables sobre el manejo nutricional y la actividad física, como medidas de prevención secundaria de dislipidemia en la población general.
2. Proponer la estrategia de tamización más eficiente conducente al diagnóstico inicial de los pacientes con dislipidemia.
3. Disminuir la variabilidad injustificada en el enfoque diagnóstico de los pacientes con dislipidemias confirmadas en el adulto.
4. Proponer al personal de salud, sistemas de evaluación y reconocimiento del riesgo cardiovascular que sirvan como fundamento para la evaluación integral y el enfoque terapéutico de los pacientes con dislipidemia.

5. Estandarizar las estrategias de manejo farmacológico y no farmacológico, para los principales tipos de dislipidemia, basadas en la mejor evidencia científica disponible, formuladas de manera sencilla siendo fácilmente aplicables en la práctica clínica.
6. Recomendar medidas de seguimiento que minimicen el potencial de riesgo del manejo farmacológico de las dislipidemias.
7. Preparar una versión para pacientes con base en la versión final de la *Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en el adulto*.

## 4. Metodología

### 1. Marco conceptual

Las guías para la práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia han sido definidas como: “recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los profesionales de la salud y a los pacientes en la toma de decisiones respecto al cuidado de salud más apropiado, en circunstancias clínicas específicas” (1). Representan la síntesis de grandes volúmenes de conocimiento en un formato apto para ser usado por quienes participan en la toma de decisiones sobre la salud. Esto incluye a médicos y a otros profesionales de la salud que prestan directamente el servicio, administradores, hacedores de políticas, actores de sistemas de aseguramiento, pacientes y sus familias. Cuando las GPC se desarrollan siguiendo métodos rigurosos son consideradas como una forma de investigación original integradora (2, 3).

Las GPC están dirigidas a problemas específicos del sector salud y pueden referirse a diagnósticos clínicos, síndromes o condiciones clínicas generales. La hipótesis subyacente a las GPC es considerar que una actuación adecuada en el momento oportuno de cada fase de la historia natural de la enfermedad supone evitar el inicio de muchas patologías, produce una mejora en su pronóstico y en su calidad de vida, reduce las complicaciones y disminuye los costos asociados con las fases más avanzadas.

Las GPC proponen algunas de las actividades que hay que realizar por parte del personal de salud en diferentes niveles de atención, a lo largo de la historia natural de la enfermedad, al precisar la relación entre los profesionales y definir el sistema de evaluación (4). Las GPC basadas en evidencia, desarrolladas rigurosamente y con independencia editorial, son potentes herramientas de mejoramiento de la calidad de los servicios de salud.

La elaboración de una GPC exige la conformación de grupos expertos, asesores metodológicos y otros actores involucrados o afectados por los procesos asistenciales. Se requiere una participación amplia de numerosos actores del proceso en momentos definidos de este. Adicionalmente, se debe contar con revisores externos al proceso y árbitros locales e internacionales que den fe de su calidad y pertinencia.

### 2. Aspectos generales

De acuerdo con los términos de referencia de la convocatoria, la Pontificia Universidad Javeriana, como entidad contratante, se compromete a desarrollar y entregar los siguientes productos: a. documento

que describe la guía de práctica clínica, en versión completa (soporte metodológico) y versión para uso por parte de los profesionales de la salud (usuarios); b. documento de información que describa la guía de práctica clínica dirigido a pacientes y sus familiares (población blanco), y c. documento que informe la conducción y resultados de las evaluaciones económicas realizadas.

En la siguiente sección de metodología se describen los procesos y estrategias relacionados con el producto A, del que se derivan a su vez el documento para uso por parte de los profesionales de la salud y el documento de información para pacientes y familiares. La metodología y resultados de la evaluación económica se describen en la segunda sección del presente documento.

### **2.1. Diseño**

Se trata de una investigación integradora ejecutada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud específico dentro de las condiciones clínicas abordadas por la guía. Las preguntas se plantean a propósito de algunos de los puntos en el proceso de atención en salud en los que el usuario de la guía y su paciente tienen que tomar decisiones respecto a intervenciones o cursos de acción específicos. Para la respuesta a cada pregunta se lleva a cabo o se utiliza una revisión sistemática de la literatura científica (RSL). En algunos casos, y según las especificidades de cada pregunta, se podría considerar necesario efectuar también estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones).

Para la descripción de la metodología se utiliza la estructura propuesta en la Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (5) . Los aspectos relacionados con evaluación económica se abordan en el documento que informa dicho proceso, y los resultados de las evaluaciones económicas llevadas a cabo en puntos seleccionados dentro de los temas abordados en la guía se exponen en la segunda sección del presente documento.

## **3. Etapa preparatoria**

### **3.1. Conformación y funcionamiento del grupo desarrollador**

Para la realización del proyecto se utilizó la estructura funcional expuesta a continuación.

#### **3.1.1. Coordinación general del proyecto**

Desarrollada por tres codirectores designados por las universidades que establecieron la Alianza

Universitaria. Coordinan el ensamblaje de los grupos y equipos que dan apoyo al desarrollo de cada una de las guías abordadas por la Alianza Universitaria.

### **3.1.2. Unidades de apoyo**

Se configuran tres unidades de apoyo que dependen de los coordinadores de la Alianza Universitaria. Cada unidad está conformada por el agregado del recurso humano disponible en cada una de las universidades participantes. El recurso humano de cada universidad se utiliza primariamente para el desarrollo de las guías que cada una coordina y lidera, pero los miembros de las otras universidades prestan apoyos específicos y sirven como pares para ejercer control de calidad cruzado. Las unidades prestan apoyo y proveen personal de su área para integrar o asesorar cada grupo desarrollador de guías. Las unidades de apoyo son: metodológico, en evaluación económica y administrativo.

#### **3.1.2.1. Apoyo metodológico**

Está integrado por todos los epidemiólogos clínicos, epidemiólogos generales, salubristas, expertos en informática, asesores bioestadísticos y asistentes de investigación. Estandariza aspectos metodológicos y hace control de calidad de productos. Provee foro de discusión de aspectos metodológicos para los expertos metodológicos asignados a cada grupo y canaliza asesorías externas. Brinda apoyo para búsquedas sistemáticas, apreciación crítica y elaboración de perfiles de evidencia, priorización de recomendaciones, formulación de indicadores e identificación de barreras y facilitadores para la implementación.

#### **3.1.2.2. Apoyo en evaluación económica**

Está integrado por todos los economistas clínicos, economistas de la salud, expertos en informática, expertos en análisis de decisiones y modelado, asesores bioestadísticos, asistentes de investigación en economía, disponibles en la Alianza Universitaria. Estandariza aspectos metodológicos de análisis económico, incluyendo priorización de preguntas económicas en cada grupo, y hace control de calidad de productos. Brinda apoyo a las fuerzas de tarea asignando expertos en evaluación económica. Brinda apoyo para el desarrollo de todos los aspectos de una evaluación económica. Provee foro de discusión sobre evaluaciones económicas y canaliza asesoría de expertos internacionales.

#### **3.1.2.3. Apoyo administrativo**

Está integrado por los gerentes de proyecto en cada universidad, asistentes y acceso a instancias administrativas necesarias. Brinda apoyo administrativo específico a las otras unidades de apoyo y a las

fuerzas de tarea. Tiene aspectos generales en los que asesora y administra recursos de la Alianza Universitaria, y aspectos específicos para cada universidad participante.

### **3.1.3. Grupos desarrolladores**

Son los grupos encargados del desarrollo de cada guía. Un grupo desarrollador está conformado por dos equipos: equipo técnico y equipo de trabajo.

#### **3.1.3.1. Equipo técnico**

Un líder del equipo (experto de contenido), un coordinador del grupo, que idealmente es un experto metodológico (epidemiólogo clínico o disciplina afín) y al menos un asistente de investigación. Son personal académico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. Recibe soporte del grupo de apoyo económico y de los grupos metodológico y económico para tareas específicas.

#### **3.1.3.2. Equipo de trabajo**

Constituido por representantes de los actores involucrados, convocados por el líder de cada grupo. Los actores involucrados pertenecen a las categorías que se describen a continuación.

##### **3.1.3.2.1. Usuarios**

Son quienes van a llevar a cabo las recomendaciones, lo que a un ámbito operativo implica usar las recomendaciones específicas como ayuda para tomar decisiones. Se convocan clínicos de las áreas de medicina general, medicina familiar, especialistas y otros profesionales de la salud en relación con la condición y ámbito asistencial que trata la guía, y se escogen a los que se tenga acceso por medio de las entidades de salud asociadas con las universidades de la Alianza Universitaria. Los usuarios funcionan como expertos sobre los aspectos prácticos de la intervención, y por medio suyo se puede tener acceso a la opinión de otros usuarios no involucrados en el desarrollo de la guía.

##### **3.1.3.2.2. Población blanco**

Son representados por pacientes o cuidadores de pacientes con la condición de interés que estén recibiendo o hayan recibido atención. Cada grupo desarrollador cuenta con al menos dos pacientes o representantes, quienes participan de manera activa en los procesos clave durante el desarrollo de la guía: formulación de preguntas y graduación de desenlaces, formulación de recomendaciones, elaboración del documento de información para pacientes.

### 3.1.3.2.3. Estamento académico

Profesionales expertos de contenido, con actividad académica (profesores universitarios, investigadores). Esta categoría incluye a los expertos que conforman el *equipo técnico*, pero no se limita a ellos; se convoca a otros miembros de estamentos académicos que representen otras disciplinas involucradas, y a los miembros de las asociaciones profesionales y científicas relevantes.

### 3.1.3.2.4. Grupo de soporte

La unidad académica responsable del desarrollo del presente proyecto es el Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística (DECB), de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana. El DECB cuenta con el recurso humano, técnico y físico necesario para servir como fuente de recursos específicos para las actividades del proyecto, y se constituye así en el grupo primario de apoyo general. Los integrantes de los grupos de apoyo proveen soporte puntual para el desarrollo de tareas específicas; ejemplos de dichas tareas son los procesos de capacitación en fundamentos de medicina basada en evidencia para los integrantes de los grupos, o la realización de búsquedas sistemáticas de la evidencia para preguntas específicas.

## 3.2. Declaración de conflictos de interés

Para la declaración de potenciales conflictos de interés y la decisión sobre si tales conflictos inhiben de forma parcial o total a un miembro del grupo desarrollador (GDG) para participar en aspectos específicos del proceso o incluso para imposibilitar cualquier tipo de participación, se utilizó el proceso descrito en la *Guía metodológica* (5) . El formato utilizado para la declaración de intereses puede ser consultado en el documento de la *Guía Metodológica (herramienta 2)* (5), y contempla intereses de tipo económico personal, no personal o de un familiar, e intereses de tipo no económico personales.

Todas las declaraciones de intereses de los potenciales miembros del GDG fueron analizadas por el líder y coordinador del GDG, y fueron socializadas entre los demás miembros del grupo para la toma de decisión unánime sobre la participación, limitación parcial o exclusión del proceso de desarrollo de la guía, basada en el tipo de interés declarado. Cuando no existió acuerdo dentro del grupo respecto a la decisión sobre participación de un miembro, la decisión fue tomada por un ‘comité independiente de análisis de intereses’ (5), conformado por expertos metodológicos de ámbitos clínicos independientes al tema de interés de la guía en desarrollo. El análisis y las decisiones tomadas por el GDG o el comité independiente de análisis de intereses fueron registrados en la herramienta 3 de la *Guía metodológica: “Reporte de análisis de intereses y decisiones sobre la conformación del GDG”* (5) y puede ser consultada en la sección de anexos del presente documento.

### 3.3. Desarrollo de actividades en la etapa preparatoria

#### 3.3.1. Capacitación

La fase de capacitación de los grupos desarrolladores (GDG) se centró en dos aspectos fundamentales: estandarización y capacitación en evaluación económica.

##### 3.3.1.1. Estandarización

Para asegurar que todos los miembros de los GDG manejen un lenguaje común, tanto en conceptos básicos de medicina basada en la evidencia como en elaboración y uso de guías de práctica clínica. La fase de estandarización fue llevada a cabo por miembros del grupo de soporte metodológico y por invitados internacionales (Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Salud Pública del Imperial College of London, Universidad de McMaster, GRADE Working Group), mediante la realización de algunos talleres:

1. Lenguaje y conceptos básicos de medicina basada en la evidencia (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana), curso virtual en la plataforma Blackboard de la Pontificia Universidad Javeriana.
2. Introducción a la metodología GRADE para la evaluación de calidad del conjunto de la evidencia y formulación de recomendaciones (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana).
3. Introducción al uso de la metodología GRADE para la evaluación de calidad del conjunto de la evidencia para preguntas sobre pruebas diagnósticas (Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística [DECB], de la Pontificia Universidad Javeriana).
4. Modelamiento de enfermedades (Escuela de Salud Pública del Imperial College of London).
5. Medición de equidad en salud pública para el desarrollo de guías clínicas (Pontificia Universidad Católica de Chile).
6. *Workshop for systematic review authors: Use of non-randomized studies in practice guideline development* (McMaster University - GRADE Working Group).
7. *Workshop for guideline development groups: GRADE for diagnostic test studies in practice guideline development* (McMaster University - GRADE Working Group).

##### 3.3.1.2. Capacitación en evaluación económica

Adicionalmente, y con la participación de grupos de soporte internacional (Pontificia Universidad Católica de Chile), se llevaron a cabo algunos talleres sobre evaluación económica:

1. Análisis económico para la toma de decisiones en salud: tópicos avanzados.
2. Farmacoeconomía y evaluación de tecnologías sanitarias.

## **4. Etapa 1: Formulación de una guía de práctica clínica**

### **4.1. Definición de alcances y objetivos de la guía de práctica clínica**

La escogencia de las condiciones y poblaciones sobre las que se realizarían guías fue llevada a cabo previamente por el grupo gestor (el Ministerio de Salud y Protección Social, y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud [IETS]). Una vez determinados los temas, la entidad gestora lanzó una convocatoria para el desarrollo de guías por medio de la cual se adjudicaron los proyectos para su elaboración a diferentes grupos a escala nacional.

Una vez adjudicado el desarrollo de guías sobre temas priorizados con base en los documentos elaborados por los grupos, que incluían los objetivos y alcances propuestos, y firmados los contratos con las entidades seleccionadas, se conformaron los GDG definitivos y se procedió a la formulación final de la guía de práctica clínica. Los objetivos y alcances de la guía propuestos inicialmente por el GDG fueron refinados y modificados mediante un sistema de concertación con el grupo gestor, que buscó definir dichos elementos de común acuerdo con la entidad contratada para el desarrollo de la guía.

El resultado de este paso se describe en el documento definitivo de alcances y objetivos de la guía que sirvió como base para la formulación de preguntas clínicas; este documento fue socializado de manera pública, como se describe más adelante en el proceso de socialización.

### **4.2. Formulación de preguntas clínicas**

El proceso de formulación de preguntas se realizó preliminarmente para la participación en la convocatoria. Una vez se dio inicio al proyecto de desarrollo de la guía, las preguntas fueron revisadas y validadas por los GDG. Para cada uno de los temas que abordó la guía (identificados en los objetivos específicos) se realizaron preguntas específicas que guiaron la revisión sistemática de la evidencia y cuyas respuestas fueron la base de las recomendaciones específicas.

En cada tema, y siguiendo el modelo que representa el escenario clínico específico, se formulaban tres interrogantes: a. qué sujetos o pacientes de la población blanco de la guía presentan la condición de interés o el problema sobre el que se pretende hacer una recomendación; b. cuáles alternativas hay disponibles para enfrentar el problema, y c. cuáles son los desenlaces sobre los que se quiere influir.

Posteriormente, se procedía a la elaboración de un mapa de preguntas que constituía la estructura conceptual y funcional de cada guía. El mapa de preguntas buscó identificar y priorizar las preguntas clínicas en las que se contara con una mayor variabilidad en la práctica clínica, incertidumbre sobre la efectividad o seguridad de las alternativas existentes, o necesidad de estandarización de la práctica.

A partir de las preguntas aprobadas, se procedió a su reformulación con la estrategia PICO (*patient, intervention, control, outcome*):

- Población (criterios de inclusión y exclusión).
- Exposición (factor de riesgo o pronóstico, intervención diagnóstica o terapéutica, etc. ).
- Exposición de control.
- Desenlace:
  - ✓ Centrado en enfermedad (morbilidad, mortalidad, marcadores biológicos, etc. )
    - Próximos
    - Remotos
  - ✓ Centrados en el paciente (próximos y/o remotos)
    - Calidad de vida
    - Satisfacción
    - Funcionalidad y discapacidad (física, psicológica, social)

La estrategia PICO fue diseñada fundamentalmente para ayudar en la evaluación de intervenciones (profilaxis, tratamiento, rehabilitación), y resultó insuficiente para preguntas sobre historia natural y curso clínico, particularmente para preguntas sobre utilidad de estrategias clasificatorias (tamización, diagnóstico). En esos casos, los grupos buscaron desglosar la pregunta en sus componentes principales, con el fin de guiar la búsqueda de la literatura con base en los términos adecuados.

#### 4.2.1. Definición y graduación de los desenlaces

Inicialmente, se generó un listado tentativo de desenlaces relevantes, teniendo en cuenta tres criterios: 1. factores del paciente, 2. factores del clínico, 3. factores del medio (contexto y económicos).

De acuerdo con la *Guía metodológica* (5), se identificaron desenlaces relevantes. Se tuvo particular cuidado en identificar y evitar el uso de desenlaces sustitutos (blancos terapéuticos clínicos o

paraclínicos, que no necesariamente se reflejan en cambios en el estado de salud). Posteriormente, el listado de desenlaces fue priorizado teniendo en cuenta la importancia relativa asignada por los clínicos y la importancia relativa asignada por los pacientes/cuidadores.

Los desenlaces considerados para la formulación de las recomendaciones fueron definidos antes de la realización de la revisión sistemática de la literatura, por medio de un proceso de consenso informal basado en la clasificación de desenlaces propuesto por el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), desarrollado por el GRADE Working Group (6), tal como se describe a continuación.

La calificación de la importancia relativa de los desenlaces fue asignada por el grupo desarrollador de la GPC (que incluye pacientes), utilizando una escala ordinal tipo Likert entre 1 y 9 para clasificar los desenlaces con mayor relevancia, de la siguiente manera: desenlaces con calificación entre 1 y 3 son poco importantes; entre 4 y 6 son desenlaces importantes, pero no críticos, y aquellos con puntuaciones entre 7 y 9 son considerados críticos (metodología GRADE). Este ejercicio debió ser repetido después de generar la búsqueda de la literatura, de acuerdo con las recomendaciones del grupo GRADE.

La identificación de desenlaces relevantes y apropiados debía cumplir con los siguientes requisitos: a. los desenlaces considerados deben ser importantes para los pacientes; b. los desenlaces sustitutos no deben ser considerados desenlaces críticos, y c. en caso de que los desenlaces no sean del todo importantes desde el punto de vista de los pacientes, deben ser importantes desde otras perspectivas, como pagadores de salud, personal clínico o de impacto en la salud pública.

La calificación y definición final de los desenlaces críticos para la formulación de las recomendaciones se realizó mediante un proceso de consenso informal, en el que participaron todos los miembros del GDG (equipo técnico y equipo de trabajo). En los casos en los que no se logró unanimidad dentro del grupo respecto a la clasificación de un desenlace, se privilegió la perspectiva de los pacientes sobre las opiniones de los profesionales de la salud respecto a la importancia del desenlace en cuestión.

El listado definitivo de los desenlaces críticos considerados fue sometido a un proceso de socialización abierta presencial y electrónica, de donde se obtuvo retroalimentación de diferentes implicados y grupos de interés.

### 4.3. Socialización de la guía de práctica clínica propuesta

Con el fin de validar la propuesta de contenidos de la guía por ser desarrollada y de incorporar elementos adicionales considerados relevantes por los actores involucrados externos al GDG y diferentes grupos de interés, se realizó un proceso de socialización que se surtió en la forma de presentación pública de los documentos de alcances y objetivos, listado de preguntas clínicas, desenlaces críticos y pregunta económica, por medio de dos estrategias: a. un evento abierto y presencial que se convocó de manera general y dirigida a los diferentes actores interesados (sociedades científicas y facultades de medicina, asociaciones de profesionales de la salud relacionados con el tema de la guía, asociaciones de pacientes, industria de la salud: EPS, IPS, industria farmacéutica y de tecnologías de salud, entes gubernamentales, secretarías de salud, entre otros), en el que se presentaron los contenidos antes mencionados y se recibieron comentarios, sugerencias y preguntas; y b. como segunda estrategia se utilizó la publicación de los documentos en la página web de la Alianza Universitaria<sup>1</sup>, que contó con un periodo de ventana de dos semanas para recepción de comentarios, sugerencias o preguntas por parte de los actores interesados. Los comentarios o aportes recibidos por medio de las dos modalidades de socialización fueron analizados por el GDG para decidir sobre la utilidad y pertinencia de su incorporación en los documentos y en el desarrollo posterior de la guía.

El listado y análisis de los comentarios recibidos, y la decisión final del grupo sobre su incorporación o no para el desarrollo de la guía, pueden ser consultados en la sección de anexos del presente documento.

## 5. Etapa 2: Desarrollo de una guía de práctica clínica

### 5.1. Evaluación y diagnóstico metodológico y de contenidos de las guías de práctica clínica relevantes

Se hizo una búsqueda sistemática de GPC basadas en evidencia; se consultaron bases de datos específicas y organismos desarrolladores y compiladores que incluyen los mencionados en la *Guía metodológica* (5). Además, los expertos de contenido participantes contribuían con información sobre documentos y guías que conocían.

Una vez fueron identificadas las guías potencialmente relevantes, se utilizó la herramienta 7 de tamización provista por la *Guía metodológica* (5) para decidir sobre su utilidad y seleccionar los documentos relevantes para una evaluación de calidad posterior.

---

<sup>1</sup> <http://www.alianzacinet.org>.

La evaluación de las guías identificadas la realizó primariamente el grupo de expertos metodológicos, que constituyen el equipo técnico del grupo desarrollador, con contribuciones específicas de los expertos de contenido. Para la evaluación de calidad metodológica de las guías identificadas se utilizó el instrumento AGREE II (7), que está validado y es universalmente empleado. Cada una de las guías seleccionadas fue evaluada por dos miembros del GDG. Las inconsistencias en los resultados fueron resueltas mediante discusión.

El listado de las guías seleccionadas y los resultados de la evaluación de calidad pueden consultarse en la sección de anexos del presente documento.

El proceso de búsqueda de guías se efectuó inicialmente de forma general. En los casos en los que no se identificaron guías apropiadas para utilizarse como fuente de evidencia para responder una pregunta clínica específica, se hacía una nueva búsqueda de guías en relación con dicha pregunta durante el proceso de generación de recomendaciones.

La búsqueda sistemática de guías de práctica clínica basadas en evidencia incluyó, entre otros, las siguientes bases de datos o metabuscadores:

- National Guidelines Clearinghouse (NGCH)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- NHS
- PubMed
- EMBASE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Trip database
- SumSearch 2
- Catálogo de GPC en el Sistema Nacional de Salud de España
- Fistera
- GIN International Guideline Library
- PsychInfo

Fueron identificadas guías de práctica clínica adicionales a partir de referencias de expertos, investigadores y búsquedas manuales.

El objetivo de la búsqueda y evaluación de GPC fue identificar guías relevantes y de buena calidad para ser utilizadas como fuente de evidencia para los procesos de formulación de recomendaciones de la guía propuesta por el GDG. Los procesos de construcción del conjunto de la evidencia a partir de GPC o a partir de revisiones sistemáticas de la literatura siguieron los mismos lineamientos que se describen en las siguientes secciones.

## **5.2. Construcción del conjunto de la evidencia y desarrollo de recomendaciones**

### **5.2.1. Construcción del conjunto de la evidencia**

La construcción del conjunto de la evidencia reúne la identificación, evaluación, selección y síntesis de los datos que informarán la formulación de cada una de las recomendaciones; este proceso se realizó siguiendo los lineamientos de la *Guía metodológica (5)*.

El conjunto de la evidencia se construyó para cada pregunta incorporando información a partir de revisiones sistemáticas (RSL) desarrolladas dentro del marco de guías de práctica clínica (seleccionadas mediante el proceso descrito anteriormente), identificadas en la literatura, o por medio del desarrollo de novo de RSL en caso de que estas no se encontraran disponibles para una pregunta específica. En cualquiera de estos escenarios, los GDG siguieron los mismos lineamientos para la evaluación de la calidad de la revisión sistemática de la literatura, la actualización de la información, la evaluación de calidad de los estudios primarios y la síntesis de la evidencia.

#### **5.2.1.1. Incorporación de evidencia a partir de revisiones sistemáticas de guías de práctica clínica**

Una vez el GDG identificó, evaluó y seleccionó las GPC de buena calidad que respondían una o más de las preguntas clínicas de la guía formulada, se procedió a evaluar la posibilidad de utilizarlas como fuente de evidencia para basar la formulación de las recomendaciones.

Las RSL realizadas por las GPC identificadas fueron evaluadas utilizando el formato de evaluación SIGN (8) sugerido por la *Guía Metodológica (5)*. Una RSL se consideraba adecuada para ser utilizada siempre y cuando obtuviera una calificación aceptable en cuanto a su calidad metodológica (++ o +).

A partir de este momento, los equipos técnicos, basados en la RSL identificada, procedían con los pasos de actualización de la información y síntesis de la evidencia, de la misma manera que se realizó cuando no se utilizaron GPC como fuente de evidencia. Si la RSL aplicada dentro del marco de desarrollo de la GPC no era considerada de buena calidad, el GDG procedía a efectuar su propia búsqueda sistemática de evidencia para responder la pregunta clínica.

### 5.2.1.2. Búsqueda sistemática de evidencia

Cuando los GDG no identificaron RSL útiles y de buena calidad dentro de las GPC identificadas durante la búsqueda y evaluación de guías, se desarrollaron búsquedas sistemáticas de evidencia de novo. A partir de las palabras identificadas durante el proceso de estructuración de preguntas en el formato PICO se definían los términos clave para una búsqueda adecuada de la literatura. Se incluyeron las siguientes bases de datos:

- Cochrane Library
- PubMed
- EMBASE
- Bireme (LILACS, Scielo)
- PsycInfo

Posteriormente, se buscaban tanto los términos de materia médica (MeSH en el caso del *Índex Medicus on line* —Medline— y bases de datos relacionadas, como Cochrane Central, Sumsearch, Trip, LILACS), como los “*preferred terms*” (equivalentes a MeSH en la *Excerpta Medica on line* —EMBASE—), correspondientes a estas palabras. Se emplearon también búsquedas de texto de sinónimos en todos los campos textuales relevantes. Se incorporaron los filtros validados para identificar revisiones de estudios primarios, de acuerdo con los tipos de diseño pertinentes para responder a las preguntas formuladas, generados y validados por SIGN y actualizados para funcionar con la versión más reciente de EMBASE. En el caso de Medline, se utilizó el motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, llamado PUBMED, y se utilizaron los filtros diseñados para medicina basada en evidencia generados por el grupo de McMaster e incorporados en PUBMED (*Clinical Queries & other filters*).

El proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura, y satisfizo los requisitos y estrategias enumerados en la *Guía metodológica* (5). Las búsquedas fueron ejecutadas por el equipo técnico del GDG con la colaboración de funcionarios de la Biblioteca Central de la Pontificia Universidad Javeriana. Se trabajó preferentemente con publicaciones en inglés y español, pero en casos especiales se podían recuperar y utilizar documentos en otros idiomas.

Adicionalmente, se hicieron búsquedas manuales en listas de referencias de documentos encontrados mediante la búsqueda sistemática y consultas a expertos internos y externos al GDG. Los detalles acerca de las búsquedas, criterios de selección y resultados para cada una de las preguntas se encuentran dentro de los protocolos de revisión para preguntas clínicas en el presente documento.

Se privilegió la búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre estudios primarios, porque evitan la duplicación del esfuerzo de revisión para responder a la misma pregunta de investigación. En caso de que se identificaran RSL de buena calidad (evaluadas mediante los formatos de evaluación SIGN) (8), el GDG procedió con una búsqueda de actualización de información que abarcaba el periodo comprendido entre la fecha de la última búsqueda informada en la RSL y el momento de la búsqueda de actualización.

### 5.2.1.3. Síntesis de la evidencia

Una vez efectuada la búsqueda definitiva en las fuentes de datos elegidas, se procedía a seleccionar la literatura relevante en el tema; el listado de referencias se consolidaba en una base de datos utilizando el programa Zotero®.

Se definían los criterios de inclusión y exclusión de estudios para cada pregunta formulada, y se procedía a la revisión de títulos y resúmenes por parte de los evaluadores. Al menos dos evaluadores revisaban los listados de títulos y resúmenes para decidir la inclusión. En caso de duda o discrepancia, se recuperaba el artículo en texto completo para su evaluación definitiva.

Posteriormente, se conseguía el artículo completo y se evaluaba su calidad utilizando los formatos propuestos por SIGN (8) traducidos al español, de acuerdo con la recomendación de la *Guía metodológica* (5). La calidad de cada uno de los estudios identificados fue evaluada por dos miembros del equipo técnico del GDG. Las discrepancias en la evaluación fueron resueltas por medio de consenso.

En aquellos casos en los que fue adecuado para cada pregunta, se consideró la aplicación de la técnica de metaanálisis, con el fin de combinar los resultados de los estudios que fueran susceptibles de ser combinados utilizando *RevMan 5* de la Colaboración Cochrane<sup>14</sup> u otra herramienta, según el caso.

Finalmente, se procedía a realizar la presentación de la síntesis de la evidencia científica mediante la construcción de perfiles de evidencia listos para ser utilizados en la formulación de recomendaciones por medio de la metodología GRADE (6).

### 5.2.2. Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia

La calidad de la evidencia fue evaluada utilizando el sistema GRADE (6) aplicado a las revisiones sistemáticas, experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales encontrados. En el sistema GRADE, la calidad de la evidencia encontrada para cada desenlace definido como crítico es

---

<sup>14</sup> Véase <http://ims.cochrane.org>.

evaluada para obtener posteriormente una calificación global de la evidencia de cada comparación en estudio. Para cada uno de los desenlaces, la calidad de la evidencia depende de los siguientes factores: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa o indirecta, imprecisión y riesgo de sesgo de publicación.

Para la presentación de la evaluación de la evidencia y resumen de los hallazgos se utilizaron perfiles de evidencia GRADE que fueron producidos utilizando el programa GRADEpro (6). Las posibles calificaciones de la evidencia con su significado e interpretación gráfica se presentan en la tabla 1.

**Tabla 1. Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)**

Nivel de evidencia	Definición	Representación gráfica
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.	⊕⊕⊕⊕
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.	⊕⊕⊕⊖
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊕⊖⊖
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.	⊕⊖⊖⊖

*Fuente:* traducido del manual de GRADE Profiler (6).

### 5.2.3. Generación de recomendaciones

Una vez realizadas las evaluaciones de la calidad del conjunto de la evidencia y los juicios de valores sobre el balance riesgo/beneficio, preferencias de los pacientes y, en algunos casos particulares, sobre las consideraciones respecto a la utilización de recursos asociada con las alternativas planteadas, se procedía a la redacción de las recomendaciones, teniendo en cuenta los siguientes criterios: cada recomendación corresponde a un aspecto esencial o punto clave del proceso de decisión clínica. La acción recomendada se enuncia claramente, haciendo explícito en qué tipo de paciente se realiza y quién la lleva a cabo. Se pueden recomendar segundas opciones, de acuerdo con disponibilidad local, y preferencias y valores de los pacientes.

La fuerza de cada recomendación para el sistema GRADE depende de cuatro factores: magnitud de la diferencia entre las consecuencias deseables e indeseables, la calidad de la evidencia disponible, la certeza sobre los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos asociados con las diferentes estrategias consideradas, como se describe en la tabla 2. En algunas preguntas se contó con

evaluaciones económicas formales desarrolladas dentro del marco de la guía de práctica clínica, cuyo informe (que incluye la metodología empleada para su desarrollo) se encuentra en la segunda sección del presente documento. Cuando se contaba con información de las evaluaciones económicas, esta se tuvo en cuenta para generar tanto el contenido como la fortaleza de la recomendación.

**Tabla 2. Implicaciones de los dos grados de la fuerza de recomendación para el sistema GRADE**

<b>Grupo de usuarios</b>	<b>Recomendación fuerte</b>	<b>Recomendación débil</b>
Pacientes	La gran mayoría de las personas en su situación querrán el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no querrá utilizarla.	Una parte importante de las personas en su situación querrán utilizar el curso de acción recomendado, pero muchas no querrán utilizarla.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.	Reconozca que diferentes opciones pueden ser apropiadas para diferentes pacientes y debe hacer un esfuerzo adicional para ayudar al paciente a tomar decisiones de manejo consistentes con sus propios valores y preferencias; las ayudas para la toma de decisiones y la toma de decisiones compartidas pueden ser particularmente útiles.
Trazadores de políticas	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.	La formulación de políticas requiere debate y participación de varios grupos de interés.

*Fuente:* traducido del manual de GRADE Profiler (6).

En los casos en los que no existía evidencia suficiente, esta era equívoca o de muy baja calidad se generaron recomendaciones por consenso de los expertos participantes en el GDG. Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “puntos de buena práctica”. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un “punto de buena práctica” o era una recomendación que requería el soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que no era sostenible o era absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

## 6. Etapa 3: Redacción y preparación de los documentos de la guía de práctica clínica

Una vez formuladas las recomendaciones clínicas, el GDG y la unidad de apoyo metodológico en implementabilidad y formulación de indicadores procedieron al proceso de evaluación de las recomendaciones con el instrumento *Guideline Implementability Appraisal (GLIA)* (9), que busca identificar barreras intrínsecas de la guía para la implementación de las recomendaciones, con el fin de modificar y mejorar la redacción y contenidos de manera previa a la publicación de los documentos. Adicionalmente, se generó un documento con la priorización de recomendaciones para seguimiento, propuesta de indicadores de estructura, proceso y desenlace, y con la identificación de barreras y facilitadores externos para la implementación de las recomendaciones. La metodología y resultados de este proceso se describen en la tercera sección del presente documento.

Con la totalidad de las recomendaciones clínicas, los indicadores propuestos y la identificación de barreras y facilitadores para la implementación, se preparó el documento preliminar de la guía para pasar a la etapa de socialización y revisión por pares.

## 7. Etapa 4: Validación de la guía de práctica clínica

Las recomendaciones generadas preliminarmente están firmemente fundamentadas en evidencia y en la percepción, por parte del GDG, de que hacen más beneficio que daño; sin embargo, requieren una validación por pares externos y una legitimación, es decir, armonización con los intereses legítimos de la población blanco y de los usuarios, y se benefician de las observaciones que sobre factibilidad y aceptabilidad hagan los diferentes implicados. Por estos motivos, la primera versión de las recomendaciones se sometió a un proceso de evaluación de sus contenidos y de su validez aparente por parte de personas externas al proceso de formulación de las recomendaciones, como se describe en los siguientes puntos.

### 7.1. Socialización

La primera etapa del proceso de validación (socialización) se surtió en la forma de presentación pública de la guía por medio de dos estrategias: a. un evento abierto y presencial que se convocó de manera general y dirigida a los diferentes actores interesados (sociedades científicas y facultades de medicina, asociaciones de profesionales de la salud relacionados con el tema de la guía, asociaciones de pacientes, industria de la salud: EPS, IPS, industria farmacéutica y de tecnologías de salud, entes gubernamentales, secretarías de salud, entre otros), en el que se presentaron las recomendaciones preliminares y los

resultados de las evaluaciones económicas, y se recibieron comentarios, sugerencias y preguntas; y b. la publicación de los documentos preliminares de la GPC en la página web de la Alianza Universitaria<sup>2</sup>. Por medio de las dos estrategias de socialización, el GDG recibió aportes y comentarios que analizó para decidir sobre la pertinencia y utilidad de su inclusión en el documento de la GPC.

El listado y análisis de los comentarios recibidos, y la decisión final del grupo sobre su incorporación o no en los contenidos finales de la guía, pueden ser consultados en la sección de anexos del presente documento.

### **7.2. Revisión externa**

Una segunda etapa complementaria del proceso de validación de los contenidos de la GPC consistió en la revisión por pares externos, seleccionados por el grupo gestor (Ministerio de Salud y Protección Social, y Colciencias).

## **8. Participación de los implicados**

### **8.1. Incorporación de las perspectivas de los pacientes o sus representantes durante el desarrollo de la guía de práctica clínica**

La población blanco (pacientes) estuvo directamente involucrada en el desarrollo de la GPC por medio de la estrategia de participación de pacientes, representantes de pacientes y sus asociaciones, como miembros del equipo de trabajo del grupo desarrollador. Los pacientes que fueron seleccionados para ser parte del grupo desarrollador fueron convocados de manera dirigida e identificados en los centros de atención asociados con las universidades de la Alianza.

Para la selección de los pacientes se evaluaron las hojas de vida y se realizaron declaraciones de intereses para determinar si existían o no intereses que pudieran entrar en conflicto con el interés primario de la guía. Para la selección de al menos dos pacientes o representantes que actuaran como miembros del GDG se privilegió la experiencia que tuvieran con la condición de interés, la capacidad y disponibilidad de trabajo en sesiones plenarias, y que idealmente cada uno de los pacientes seleccionados viniera de un contexto social y económico diferente, para contar con perspectivas diversas y experiencia con diferentes tipos de aseguramiento en salud.

Los pacientes participaron como miembros activos del GDG con voz y voto, particularmente en los siguientes momentos de desarrollo de la GPC: a. formulación de preguntas clínicas, b. identificación y

---

<sup>2</sup> <http://www.alianzacinet.org>.

graduación de desenlaces, c. formulación de recomendaciones y d. construcción del documento de información para pacientes y familiares.

Se nombró un facilitador de participación de los pacientes, miembro del equipo técnico del GDG, quien durante las reuniones de todo el equipo hacía las veces de interlocutor entre los profesionales clínicos y metodológicos y los pacientes, para facilitar la comprensión de los contenidos de las discusiones, permitir la participación activa y efectiva, y garantizar de esta manera la incorporación de sus perspectivas.

Cuando fue considerado necesario, los miembros de los equipos técnicos y de trabajo efectuaron consultas adicionales en la literatura y documentos relevantes sobre las perspectivas y preferencias de los pacientes respecto a la valoración de los desenlaces o sobre las alternativas en evaluación.

Durante las socializaciones se buscó de manera activa, por medio de invitaciones directas, la participación de pacientes, grupos o asociaciones de pacientes relevantes para la condición de interés de la GPC en desarrollo.

## **8.2. Grupos de interés y otros actores interesados externos al grupo desarrollador**

Las estrategias diseñadas para entablar comunicación entre los grupos de interés y un grupo ampliado de implicados fueron los procesos de socialización realizados durante el proceso de desarrollo de la guía. Las socializaciones consistieron en espacios de opinión abiertos en los que fueron presentados los avances de la GPC en dos puntos diferentes del proceso: alcances, objetivos, preguntas clínicas y desenlaces, y recomendaciones preliminares. Estos espacios fueron creados por el GDG, por medio de reuniones presenciales y la publicación de los documentos en la página web de la Alianza Universitaria<sup>3</sup>; los actores implicados participaron o fueron convocados a participar en dichas socializaciones por medio de invitaciones directas (cartas, llamadas y/o correo electrónico) y de las páginas web del Ministerio de Salud y Protección Social<sup>4</sup>, y de la Alianza CINETS (representantes del ente gestor, grupos de interés, usuarios, población blanco y del estamento académico).

## **Referencias**

1. Field MJ. Criteria for topic selection. En: Field MJ, Ed. Committee on methods for setting priorities for guidelines development, institute of medicine. Setting Priorities for clinical practice guidelines. 1st ed. Washington: National Academy of Sciences; 1995. p. 27-43.

---

<sup>3</sup> <http://www.alianzacinets.org>

<sup>4</sup> <http://www.minsalud.gov.co>

2. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, et al. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? The Evidence-Based Medicine Working Group. 1995 August 16.
3. Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. En: Ruiz AJ, Morillo LE, editors. Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. 1ª ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
4. Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care*. 2006;18:167-76.
5. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Minprotección; 2010.
6. GRADE working group. Grading of Recommendations assessment, development and evaluation [internet]. s. f. Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2008.
8. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J*. 2010;182:E839-42; doi:10.1503/cmaj.090449
9. Schiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The guideline implementability appraisal (GLIA) : development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2005;5:23-30. doi 10.1186/1472-6947-5-23

## 5. Recomendaciones: Protocolos de recomendación

### 1. Ejercicio

#### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Daniel Fernández Ávila, Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Ángel Alberto García Peña, Álvaro Ruiz Morales, Angélica Higuera Moreno.

#### 1. Formulación del problema

##### 1.1. Pregunta clínica 1

**1 A.** En población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de aumentar el ejercicio supervisado, comparado con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Aumento de la capacidad de ejercicio.
- f. Impacto en el peso corporal.

**1 B.** En población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de aumentar el ejercicio no supervisado, comparado con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Aumento de la capacidad de ejercicio.
- f. Impacto en el peso corporal.

## 1.2 Fundamentación

Dado que el sedentarismo es considerado uno de los factores etiológicos en la alteración del perfil metabólico y en el riesgo cardiovascular en general (1), el ejercicio se vuelve una herramienta para mejorar el perfil metabólico en el ser humano. La actividad física regular y el entrenamiento con ejercicio aeróbico se han relacionado con una disminución en el riesgo de eventos coronarios en individuos sanos, en pacientes con factores de riesgo y en pacientes coronarios, por lo cual se constituye en una de las medidas no farmacológicas más importantes recomendadas en las guías internacionales, como medidas de prevención primaria y secundaria (2).

La actividad física aeróbica regular aumenta la habilidad de emplear el oxígeno para obtener energía para un trabajo. Este efecto se logra haciendo ejercicio aeróbico regular, con intensidades de entre el 40% y el 85% del volumen máximo de O<sub>2</sub> en ml (VO<sub>2</sub> máx.) o de la frecuencia cardiaca de reserva (3). Otros efectos del ejercicio aeróbico incluyen: disminución de la demanda miocárdica de oxígeno; aumento de la microcirculación; mejoría la función endotelial; efecto antitrombótico; disminución del riesgo de arritmias, por una modulación del balance autonómico; disminución de la presión arterial; aumento de los niveles de colesterol HDL, y disminución del riesgo de diabetes *mellitus* tipo 1 (4). En sujetos sanos, según se ha reportado, el entrenamiento cardiovascular se relaciona con una disminución significativa en el riesgo de mortalidad asociada a cualquier causa o a causas cardiovasculares, tanto en hombres como en mujeres de todas las edades (5).

## 1.3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Definir y prescribir el ejercicio como una intervención no farmacológica para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares asociados a la dislipidemia.
Aspecto clínico	Ejercicio.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados, en el ámbito asistencial, con la prevención o la atención a pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención, así como pacientes con diagnóstico establecido o riesgo cardiovascular aumentado.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años y con diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ejercicio aeróbico.</li><li>• Ejercicio de resistencia.</li><li>• Ejercicio asociado a dieta.</li></ul>
Desenlaces críticos e importantes	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Críticos:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Mortalidad.</li><li>○ Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).</li></ul></li><li>• <b>Importantes:</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Niveles de las fracciones lipídicas.</li></ul></li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> <li>○ Aumento de la capacidad de ejercicio.</li> <li>○ Impacto en el peso corporal.</li> </ul>
<p><b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b></p>	
<p><b><i>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</i></b>  A partir del proceso de búsqueda, evaluación y análisis del contenido y de la evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía (ver anexo búsqueda y evaluación de GPC), se tomó la decisión de no responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada para la recomendación relacionada con esta pregunta en las guías de práctica clínica identificadas en la literatura internacional, por considerarse que hay deficiencias metodológicas en su desarrollo.</p>	
<p><b>Búsqueda</b></p>	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i> para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicadas hasta mayo de 2013; se emplearon las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database) (tabla 1). Se identificaron cuatro metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura (6-9) que abordan los temas objeto de estudio, los cuales fueron evaluados con la herramienta propuesta por SIGN (Amstar) por dos evaluadores previamente entrenados en el uso de esta. El criterio de inclusión para ser utilizados como fuente de evidencia de la recomendación fue la calificación de calidad aceptable “+” o alta calidad “++”. Dos metaanálisis cumplieron con los criterios de calidad, (1, 2)</p> <p>Se calificó la calidad de cada uno de los metaanálisis con la herramienta SIGN (AMSTAR), y así se encontró uno con calificación de alta calidad “++” (1), y uno, con calificación aceptable “+” (7) (tabla 2). Dada la calidad metodológica de los estudios y la disponibilidad de la información requerida para los desenlaces críticos, se decidió escoger estos dos documentos, los cuales incluyen una búsqueda sobre el tema entre enero de 1995 y mayo de 2009 evaluando el impacto del ejercicio aeróbico (6) o de la resistencia (7) sobre el perfil lipídico de los pacientes. Se excluyeron dos estudios, por ser considerados de calidad inaceptable “-”; uno de ellos evaluaba el ejercicio de resistencia (8), y el otro, el ejercicio de resistencia junto con un programa de dieta (9). No se hallaron estudios que respondieran la pregunta respecto a otros desenlaces, como mortalidad, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, aumento de la capacidad del ejercicio o impacto en el peso corporal. Los dos estudios elegidos (6, 7) responden la pregunta respecto al desenlace de cambio en las fracciones lipídicas. A continuación se actualizó la evidencia mediante la búsqueda sistemática de artículos primarios a partir de la última fecha de actualización de la literatura de los artículos fuente, utilizando, principalmente, las bases de datos de PubMed y Embase (tabla 1); se encontró solo un estudio (10), el cual no fue seleccionado, por su calificación de calidad.</p>
<p><b>Criterios de inclusión y de exclusión</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><i>Inclusión:</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: adultos, mayores de 18 años.</li> <li>○ Exposición: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ejercicio aeróbico.</li> <li>▪ Ejercicio de resistencia.</li> <li>▪ Ejercicio y dieta.</li> </ul> </li> <li>○ Comparación: ninguna intervención.</li> <li>○ Desenlaces: cambio en los niveles de fracciones lipídicas; cambio en el peso corporal; mortalidad; disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.</li> <li>○ Idioma: sin restricción.</li> <li>○ Tipos de estudio: metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura; experimentos clínicos aleatorizados. Para la actualización se consideraron estudios que cumplieran los mismos criterios de inclusión utilizados por los autores de la RSL.</li> </ul> </li> <li>• <b><i>Exclusión:</i></b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, infección por VIH.</li> <li>○ Estudios en dislipidemias familiares.</li> </ul>
<b>Selección de estudios</b>	Durante la actualización de los metaanálisis que evaluaron los desenlaces de interés, con posterioridad a la fecha de búsqueda de los dos metaanálisis seleccionados solo se identificó un artículo (11), el cual no fue incluido, dada su baja calificación en calidad metodológica.
<b>Listado de estudios incluidos y excluidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Incluidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RSL:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kelley GA, <i>et al.</i> Clinical Nutrition 2012 (6).</li> <li>▪ Kelley GA, <i>et al.</i> Preventive Medicine 2009 (7).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Actualización:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ECA:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marques E, <i>et al.</i> Maturitas 2009 (10).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Excluidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RSL:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tambalis K 2009 (8).</li> <li>▪ Kelley GA 2011 (9).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado tamizaje/encontrado
CRD database	(lipids) OR (dyslipidemia) :TI AND (exercise) :AU IN DARE, HTA	Revisiones sistemáticas	2007 a 2012	0/6
The cochrane library	((dyslipidemia or hyperlipidemia or lipids) and (exercise) )	Revisiones sistemáticas	2007 a 2012	0/11
PubMed	systematic[sb] AND ("dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "hyperlipidemias"[MeSH Terms] OR "lipids"[MeSH Terms]) AND (("exercise"[MeSH Terms])	Revisiones sistemáticas	2007 a 2012	4/152
Búsqueda manual	Guías de práctica clínica identificadas	No aplica	No aplica	

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos y temas abordados**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados	Última fecha de búsqueda
Kelley (6)	++	Comparación de ejercicio aeróbico, dieta o ambos sobre el perfil lipídico.	2012
Kelley (7)	+	Comparación de ejercicio de resistencia sobre el perfil lipídico.	2009

La evaluación de calidad se presenta de acuerdo con las recomendaciones de SIGN, basadas, a su vez, en una evaluación sistemática de la capacidad de los estudios para minimizar los sesgos: ++ se refiere a estudios de buena calidad, con características que minimizan adecuadamente la posibilidad de sesgos; + implica calidad intermedia, con control parcial del potencial de sesgos.

#### 1.4. Resumen de hallazgos

##### 1.4.1. Ejercicio aeróbico, y combinación entre ejercicio aeróbico y dieta

La RSL realizada por Kelley *et al.* (6) evalúa el efecto del ejercicio aeróbico, la dieta o ambos sobre el perfil lipídico de paciente a mayores de 18 años de edad. Presenta información de 6 estudios, que incluyeron a un total de 788 pacientes (676 en el grupo de ejercicio y 653 en el grupo control), quienes representaban 28 grupos (7 en dieta ( $n=207$ ): 7 en ejercicio ( $n=192$ ), 7 en dieta y ejercicio ( $n=194$ ) y 7 de control ( $n=195$ ). El ejercicio aeróbico que incluían los estudios de esta revisión sistemática consistía en trotar, caminar o hacer danza aeróbica.

Se hizo seguimiento entre 10 hasta 104 semanas ( $X 39, 7 \pm 31, 8$ ). Para los estudios que reportaron la frecuencia del ejercicio se encontró una frecuencia entre 2 a 5 veces por semana, con intensidad del 46, 6% al 68, 4% ( $X 56, 2 \pm 10$ ) del  $VO_2$  máx. y duración de 45 a 60 minutos ( $X 54 \pm 6, 2$ ) por sesión, con un total de minutos por semana de entrenamiento de entre 107 a 225 ( $X 169 \pm 40$ ).

Cuatro de los estudios incluidos en esta revisión informaban que el ejercicio se llevó a cabo tanto de manera supervisada como no supervisada, mientras que los otros dos solo reportaron ejercicio supervisado. En cuanto a la dieta, se reporta que los estudios incluyeron una reducción en la ingesta calórica de entre 800 a 1500 Kcal día, y uno de ellos utilizó un esquema de dieta recomendado por la American Heart Association en 1985.

Para el grupo de ejercicio vs. control se encontró una diferencia significativa en la reducción de triglicéridos, pero no en colesterol total (ni HDL ni LDL). En cuanto al grupo de dieta y ejercicio vs. control, se encontró una mejoría estadísticamente significativa para el colesterol total y LDL y

triglicéridos, pero no para el colesterol HDL. Aunque se reportan diferencias estadísticamente significativas, estas no son clínicamente significativas, pues se trata de reducciones mínimas en algunos de los componentes del perfil lipídico, con pobre repercusión clínica real.

La revisión sistemática no brinda información sobre el impacto del ejercicio aeróbico en otros desenlaces (mortalidad, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, aumento de la capacidad del ejercicio o impacto en el peso corporal).

La tabla 3 muestra el impacto del ejercicio, o la combinación de este con la dieta, sobre el cambio en el nivel de colesterol y de triglicéridos.

**Tabla 3. Resumen de la evidencia sobre efectos del ejercicio aeróbico, y sobre la combinación de ejercicio aeróbico y dieta en la reducción de colesterol total, HDL, LDL y de los triglicéridos (6)**

Referencia/ tipo de estudio	Desenlace	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención/grupo control	Tamaño del efecto* (IC 95%) (mg/dl)
Kelley (2012) RSL	Cambio en el colesterol total	6	Ejercicio (192) vs. control (195).	0, 9, (-3, 2, 5)
			Dieta y ejercicio (194) vs. control (195).	-13, 7 (-19, 6, -7, 9)
Kelley (2012) RSL	Cambio en el colesterol HDL	6	Ejercicio (192) vs. control (195).	1, (-0, 2, 1)
			Dieta y ejercicio (194) vs. control (195).	-0, 8 (-1, 9, -0, 4)
Kelley (2012) RSL	Cambio en el colesterol LDL	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ejercicio (192) vs. control (195).</li> <li>Dieta y ejercicio (194) vs. control (195).</li> </ul>	2, 1, (-1, 5, 5, 7) -8, 8 (-14, 5, -3)
Kelley (2012) RSL	Cambio en los triglicéridos	6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ejercicio (192) vs. control (195).</li> <li>Dieta y ejercicio (194) vs. control (195).</li> </ul>	-6, (-11, 8, -0, 2) -13, 3 (-20, 1, -6, 6)

#### 1.4.2. Ejercicio de resistencia

La RSL realizada por Kelley (7) presenta información de 29 estudios, que incluyeron a un total de 1329 pacientes (676 en el grupo de ejercicio y 653 en el grupo control). El promedio de edad de los pacientes fue de 53 años ( $\pm 16, 8$ ). El tiempo de seguimiento estuvo en un rango entre 8 y 78 semanas ( $X 24 \pm 19$ ), con una frecuencia semanal de 2, 9 veces, y con duración por sesión de entre 24 y 60 minutos ( $X 47, 7 \pm 11, 5$ ).

Como se trata de un ejercicio de resistencia, se reporta un número de sets de ejercicio que va entre 1 y 5 ( $X 2, 6 \pm 1, 1$ ), repeticiones entre 7 y 30 ( $X 11, 5 \pm 6, 6$ ) y de 3 a 16 ejercicios ( $X 9, 2 \pm 3, 1$ ), así como un tiempo de descanso entre sets de entre 22 y 150 minutos ( $X 82, 9 \pm 37, 6$ ), con una adherencia al plan de ejercicio que varía entre el 56% y el 100% ( $X 85, 5 \pm 11, 6$ ).

En total, 17 de los estudios se realizaron siguiendo una rutina de ejercicio supervisado, y 2, con ejercicio no supervisado; otros 2 incluyeron ambos tipos de ejercicio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio en el colesterol total, en el colesterol HDL, LDL y en los triglicéridos en adultos.

La presente revisión sistemática no brinda información relativa al impacto del ejercicio aeróbico en otros desenlaces (mortalidad, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, aumento de la capacidad del ejercicio o impacto en el peso corporal). La tabla 4 muestra el impacto del ejercicio sobre el cambio en el nivel de colesterol y de triglicéridos.

**Tabla 4. Resumen de la evidencia sobre efectos del ejercicio de resistencia para reducción de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos. (7)**

Referencia/ Tipo de estudio	Desenlace	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención / grupo control	Tamaño del efecto* (IC 95%) (mg/dl)
Kelley (2009) RSL	Cambio en el colesterol total	29	Ejercicio (676) vs. no ejercicio (653)	- 5, 5 (-9, 4, -1, 6)
Kelley (2009) RSL	Cambio en el colesterol HDL	29	Ejercicio (676) vs. no ejercicio (653)	- 0, 5 (-0, 9, -0, 2)
Kelley (2009) RSL	Cambio en el colesterol LDL	29	Ejercicio (676) vs. no ejercicio (653)	- 6, 1 (-11, 2, -1, 0)
Kelley (2009) RSL	Cambio en los triglicéridos	29	Ejercicio (676) vs. no ejercicio (653)	- 8, 1 (-14, 5, -1, 8)

### 1.5. Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 5 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia incluida para cada una de las intervenciones y los desenlaces, y con base en lo cual se elabora la recomendación.

**Tabla 5. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre ejercicio**

<b>Intervención</b>	<b>Desenlace</b>	<b>Calidad del conjunto de la evidencia</b>
Ejercicio de resistencia	Colesterol total	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ejercicio de resistencia	Colesterol HDL	⊕⊕⊖⊖ Baja
Ejercicio de resistencia	Colesterol LDL	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Ejercicio de resistencia	Triglicéridos	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Ejercicio aeróbico	Colesterol total	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Ejercicio aeróbico	Colesterol HDL	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Ejercicio aeróbico	Colesterol LDL	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Ejercicio aeróbico	Triglicéridos	⊕⊕⊖⊖ Baja

## 2. Formulación de las recomendaciones

### 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

De acuerdo con la información presentada en las dos revisiones sistemáticas de la literatura, tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia se asocian a disminución en el colesterol LDL y en los triglicéridos, cambios que fueron estadísticamente significativos, pero dichos cambios no son clínicamente relevantes, pues se trata de una reducción mínima en tales cifras. No se encontró un cambio estadísticamente significativo en los valores de colesterol HDL.

Como limitación importante de la evidencia se tiene la falta de información respecto a desenlaces considerados críticos; en especial, la mortalidad y el impacto sobre la presencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares.

Dado que no hay una reducción clínicamente significativa en los valores de colesterol LDL y de triglicéridos, el equipo a cargo del presente documento considera que esta recomendación será una recomendación débil, pero teniendo en cuenta que el ejercicio es una intervención que tiene utilidad sobre otros dominios clínicos del paciente en el contexto de perfil metabólico y otras enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedades reumáticas, entre muchas otras), con un bajo costo en su implementación y con otros factores positivos asociados, también se considera que tal intervención podría recomendarse en el contexto de la presente guía para tenerla en cuenta como parte del manejo no farmacológico de este tipo de pacientes.

Durante el desarrollo de la presente guía de práctica clínica fueron presentadas las guías de manejo de la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC 2013) (11-13), sobre el manejo de la dislipidemia, la obesidad y el riesgo cardiovascular, en las cuales se analiza la información de diez metaanálisis y catorce revisiones sistemáticas, donde se documentó una disminución de 3 a 6 mg/dl, en promedio, en los valores de colesterol LDL entre los adultos que

realizan actividad física aeróbica, comparados con la intervención control. No se encontró efecto sobre el colesterol HDL ni los triglicéridos, comparados con las intervenciones control.

Se recomienda en esta nueva guía realizar actividad física aeróbica de 3 a 4 veces por semana, con duración promedio de 40 minutos por sesión. En ese orden de ideas, se hacen recomendaciones afines a las anotadas en el presente documento, por lo cual no se modificó el documento que se venía desarrollando.

## ***2.2. Consideración de beneficios y riesgos***

El ejercicio físico es una actividad con grandes beneficios para el paciente en otros dominios clínicos de interés, al ser parte de los estilos de vida saludable y tener una exposición mínima a riesgos, por lo que al considerar el riesgo y el beneficio de esta práctica los beneficios son claros y superan ampliamente el bajo riesgo al que se expone una persona cuando sigue una rutina de ejercicio como parte de su vida cotidiana.

## ***2.3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes***

Dentro del proceso de elaboración del presente documento se contó con la participación de dos representantes de los pacientes, quienes intervinieron activamente aportando sus puntos de vista y haciendo observaciones respecto a la evidencia mostrada en la presente guía de manejo, a la luz de su propia cotidianidad y de sus condiciones particulares. Ellos estuvieron de acuerdo con los beneficios aportados por el ejercicio y quieren que se les den a los pacientes en la consulta recomendaciones claras a la hora de la prescripción del ejercicio.

## ***2.4. Implicaciones sobre los recursos***

No se hizo evaluación económica sobre el uso de recursos para implementar las recomendaciones.

## 2.5. Recomendaciones

1. Se sugiere realizar ejercicio físico de resistencia cardiovascular entre tres y cinco veces a la semana, con intensidad de moderada a vigorosa (nivel de esfuerzo 6-8 en la Escala de 1-10 de Percepción de Esfuerzo de Borg<sup>15</sup>).
  - La actividad debe durar entre 20 y 60 minutos cada vez, e incluir la movilización de grupos musculares grandes. La actividad puede fraccionarse durante el día, en periodos iguales de 15 a 20 minutos.
  - Se sugieren como ejercicios de resistencia cardiovascular: la caminata, el trote de suave a moderado, la bicicleta móvil o estática, la banda caminadora o elíptica, el baile, los aeróbicos y la natación.
  - Idealmente, debe ser una actividad que esté al alcance de la persona todos los días y que no le signifique dificultades logísticas o económicas.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

### 2.5.1. Puntos de buena práctica clínica

- Es deseable la asesoría de un profesional de la salud con experiencia en la prescripción del ejercicio físico.
- Se propone una evaluación antes de recomendar el ejercicio y la actividad física, y que incluya antecedentes personales y familiares, estratificación del riesgo cardiovascular, comorbilidades y cointervenciones, además de la salud mental, el estado cognoscitivo y el estado osteoarticular.
- En pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, con alto riesgo cardiovascular o con diabetes, dicha evaluación deberá ser realizada por un especialista antes del inicio del ejercicio.
- Al momento de dar las indicaciones deberá tenerse en cuenta el nivel habitual de actividad física y de ejercicio, los gustos y las preferencias, así como las barreras para la realización de actividad

<sup>15</sup> Escala de Percepción de Esfuerzo de Borg (puntuación de 1 a 10):

	Reposo/nada
1	Muy, muy ligero
3	Ligero
4	Moderado
5	Algo duro
6	Duro
7	
8	Muy duro
9	
10	Extremadamente duro

física.

- El ejercicio físico deberá iniciarse de manera progresiva, según el nivel de tolerancia y la respuesta individual de la persona. Y hacer aumentos progresivos, tanto en carga (esfuerzo) como en duración y en frecuencia semanal.
- Cada sesión de ejercicio físico debe incluir, necesariamente, una etapa de calentamiento (ejercicios de activación, movilidad articular y estiramientos cortos), una central (de entrenamiento de la resistencia cardiorrespiratoria y de la fuerza de resistencia) y una de vuelta a la calma (ejercicios de respiración, de relajación, de flexibilidad).
- Además de la actividad física, deberán realizarse actividades de ejercicio para completar entre 150 y 300 minutos a la semana.
- Durante la valoración por el profesional de salud se le deberá hacer énfasis al paciente en los beneficios múltiples del ejercicio en cuanto a salud ósea, articular, muscular, cardíaca, respiratoria y mental.
- Adicionalmente, debe enseñársele al paciente que los beneficios del ejercicio son reversibles, de manera que si se suspende se irán perdiendo progresivamente los logros alcanzados.
- Es aconsejable dar instrucciones sobre los signos y los síntomas ante los cuales debe suspenderse la realización de ejercicio físico y consultar al profesional de la salud. Estos deben incluir desmayos, dolor torácico opresivo, sensación de palpitations o taquicardia que no cede con el reposo, disnea, dolores musculares o articulares de intensidad moderada a fuerte, cefalea o mareo, o bien, alteraciones en la visión o en la audición durante o después del ejercicio.

## **2.6. Requisitos estructurales**

Para garantizar la aplicación de esta guía se debe disponer de un equipo multidisciplinario que aborde al paciente con dislipidemia y lo acerque al ejercicio rutinario como una práctica cotidiana y lo incorpore como un estilo de vida. El ejercicio no necesariamente debe ser supervisado, y debe ser controlado y seguido por parte del equipo de salud (médico general, médico especialista, personal de terapia física).

## **2.7. Vigencia de la recomendación**

La vigencia de las recomendaciones sobre ejercicio, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se llevarán a cabo según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

## 2. 8. Recomendaciones de investigación

No se identificaron vacíos en el conocimiento que requieran investigación adicional para actualizar las recomendaciones sobre ejercicio.

## Referencias

1. Webb J, Gonnah H, Ray KK. Lipid management: maximizing reduction of cardiac risk. *Clin Med*. 2013;13:618-20.
2. Wachira JK, Stys TP. Cardiovascular disease and bridging the diagnosis gap. *S D Med*. 2013;9:366-9.
3. Davis B, Moriguchi T, Sumpio B. Optimizing cardiovascular benefits of exercise: a review of rodent models. *Int J Angiol*. 2013;22:13-22.
4. Leosco D, Parisi V, Feminella GD, et al. Effects of exercise training on cardiovascular adrenergic system. *Front Physiol*. 2013;4:348.
5. Schuler G, Adams V, Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J*. 2013;24:1790-9.
6. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, et al. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutrition*. 2012;31:156-67.
7. Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Prevent Med*. 2009;48:9-19.
8. Tambalis K, Panagiotakos B, Kavouras S, et al. Responses of blood lipids to aerobic, resistance and combined aerobic with resistance exercise training: A systematic review of current evidence. *Angiology*. 2009;60:614-32.
9. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S. Efficacy of aerobic exercise and prudent diet for improving selected lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controlled trial. *BMC Med*. 2011;9:74.
10. Marques E, Carvalho J, Soares JM, et al. Effects of resistance and multicomponent exercise on lipid profiles of older women. *Maturitas*. 2009;63:84-8.
11. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2013 Nov 7 [citado 2013 nov. 13]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239922>
12. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Loria CM, Ard JD, Millen BE, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 7.
13. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic

Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 Nov 7.

## 2. Protocolo de generación de recomendación

### Intervenciones nutricionales

#### Nombre de las personas que diligencian el protocolo

Angélica Higuera Moreno, Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Álvaro Ruiz Morales, Ángel Alberto García Peña, Daniel Fernández Ávila.

### 1. Formulación del problema

#### 1.1. Pregunta clínica 2

En la población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de diferentes tipos de dieta (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*—DASH—, dieta mediterránea, dieta baja en grasas, dieta modificada en grasas y dieta combinada) y consejería nutricional, comparados con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Impacto en el peso corporal.
- e. Adherencia.

#### 1.2. Fundamentación

Las modificaciones de la dieta hacen parte de las estrategias para la reducción poblacional de la carga de la enfermedad cardiovascular (1); son una herramienta importante para mejorar la salud, con la perspectiva de las políticas de salud pública (2) .

El patrón de alimentación es un determinante de importancia del riesgo de enfermedades crónicas y de la mortalidad global (3, 4), por lo cual es deseable incorporar y mantener una dieta saludable, con el fin de prevenir o retrasar la aparición de dichas enfermedades(1). Adicionalmente, los factores de riesgo comportamentales han sido considerados responsables de, aproximadamente, el 80% de los casos de enfermedad coronaria y cerebrovascular, y se ha identificado la dieta no saludable como uno de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (5) .

Estudios experimentales que han evaluado el efecto de las intervenciones nutricionales sobre los factores de riesgo cardiovascular mostraron cambios en la morbimortalidad cardiovascular. Ello sugiere que las modificaciones en la dieta producen cambios en el perfil lipídico, que, a su vez, impactan sobre el riesgo cardiovascular (6-11) .

Dentro de las dietas que han demostrado efectos cardioprotectores se incluyen la dieta mediterránea, la dieta DASH y las dietas que reducen o modifican el consumo de grasas saturadas.

En estudios de cohortes, la dieta mediterránea se asoció a reducción en la incidencia de enfermedad coronaria, ACV, mortalidad cardiovascular y mortalidad global (4, 12-14) . También se ha hallado un impacto benéfico de esta dieta sobre otras entidades, como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer (15-17) .

Si bien la dieta DASH fue diseñada para normalizar la presión arterial en pacientes hipertensos (18) , algunos estudios han planteado que tiene otros efectos favorables, como reducción de la resistencia a la insulina y control tanto de la glicemia como del perfil lipídico (19, 20) , lo cual sugiere que es un patrón de dieta adecuado para prevenirla enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, también se ha descubierto que las dietas bajas en grasas pueden tener beneficios relacionados con la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y el control de la hipertensión arterial (HTA) (21) .

Pese a lo anterior, aún no hay consenso en la práctica clínica sobre la efectividad de las intervenciones nutricionales como estrategia de prevención secundaria en los pacientes con dislipidemias. Por ello, es necesario evaluar el impacto de la consejería nutricional y de las dietas mencionadas sobre la reducción del riesgo de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores en esta población.

### 1.3. Protocolo de revisión de la literatura

<b>Alcance y objetivo de la recomendación</b>	
Objetivo de la recomendación	Definir estrategias de manejo nutricional como medida de prevención secundaria en la población adulta colombiana con diagnóstico de dislipidemia.
Aspecto clínico	Manejo nutricional.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial con la atención a pacientes con diagnóstico de dislipidemias, así como pacientes con riesgo cardiovascular aumentado, en los diferentes niveles de atención.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, con diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta baja en grasas.</li> <li>• Dieta modificada en grasas.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta combinada (baja y modificada en grasas).</li> <li>• DASH.</li> <li>• Dieta mediterránea.</li> <li>• Consejería nutricional.</li> </ul>
Desenlaces críticos e importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Críticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad.</li> <li>○ Disminución de los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).</li> </ul> </li> <li>• <b>Importantes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Niveles de las fracciones lipídicas.</li> <li>○ Impacto en el peso corporal.</li> <li>○ Adherencia.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<p><b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</b> A partir del proceso de evaluación del contenido y de la evidencia de las guías de práctica clínica (GPC) relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía (anexo búsqueda y evaluación de GPC), se concluyó que todas las guías seleccionadas tenían deficiencias metodológicas, por lo cual no fueron incluidas para adoptar la evidencia de las recomendaciones.</p> <p>No obstante lo anterior, considerando la amplia aceptación que tienen estas guías, se decidió que la información contenida en ellas podría ser utilizada como fuente, en caso de requerirse un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i>, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) publicadas hasta mayo de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database) (tabla 1). Se identificaron siete metaanálisis (1, 22-27) y una revisión sistemática (28) de la literatura que abordan los temas objeto de estudio, y fueron evaluados con la herramienta propuesta por SIGN (Amstar) por parte de dosevaluadores previamente entrenados en el uso de dicha herramienta.</p> <p>El criterio de inclusión para ser utilizados como fuente de evidencia de la recomendación fue la calificación de calidad aceptable “+” o de alta calidad “++”. Seis metaanálisis cumplieron con los criterios de calidad, y de ellos se seleccionó uno para evaluar tres tipos de dieta (baja en grasas, modificada en grasas y dieta combinada) (22); uno más, para evaluar la dieta mediterránea (23); uno, para evaluar la dieta DASH (24), y uno, para evaluar la consejería nutricional (1).</p> <p>Se excluyeron dos estudios, por considerarse que ambos eran de calidad inaceptable “-”; uno de ellos evaluaba la dieta baja en grasas en hipercolesterolemia adquirida (26) y el otro revisaba las intervenciones en el estilo de vida en mujeres con hipertensión y dislipidemia (28). Dos de los estudios que fueron calificados con calidad aceptable también fueron excluidos porque evaluaban intervenciones diferentes de las planteadas en la pregunta clínica (25, 27). En la tabla 2 se presentan los resultados de la evaluación de calidad de los estudios incluidos, los temas abordados en cada uno y la última fecha de búsqueda de la literatura.</p> <p>No todos los estudios evaluaron los desenlaces calificados como críticos (solo los importantes), y algunos de ellos fueron seleccionados como fuente de evidencia indirecta para los desenlaces importantes, por no encontrarse metaanálisis específicamente en la población objeto de estudio. Ninguno evaluó la adherencia como desenlace.</p> <p>A continuación se actualizó la evidencia, mediante la búsqueda sistemática de artículos primarios a partir de la última fecha de actualización de la literatura de los artículos fuente, utilizando, sobre todo, las bases de datos de Pubmed y Embase. Adicionalmente, se</p>

	consultaron las bases CENTRAL, DARE, HTA y Ovid MEDLINE para actualizar las revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane. En este proceso no se identificaron nuevas publicaciones relevantes hasta junio de 2013 (tablas 3-6).
Criterios de inclusión y de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: adultos, mayores de 18 años.</li> <li>○ Exposición: a continuación se definen las diferentes intervenciones nutricionales porevaluar: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Dieta baja en grasas:</i> reduce la ingesta de grasa a &lt;30% de la energía y reemplaza la pérdida energética (por lo menos, parcialmente) con carbohidratos (simples o complejos), proteína o frutas y verduras.</li> <li>▪ <i>Dieta modificada en grasas:</i> Las grasas representan el 30% o más de la energía, incluyendo niveles más altos de ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados en comparación con la dieta usual.</li> <li>▪ <i>Dieta combinada:</i> baja y modificada en grasas.</li> <li>▪ <i>Dieta mediterránea:</i> caracterizada por un alto consumo de grasas monoinsaturadas (principalmente, proveniente de aceitunas y del aceite de oliva), proteínas vegetales, cereales integrales y frutas. Consumo moderado de pescado, aves, productos lácteos bajos en grasa, frutos secos y alcohol (habitualmente, con las comidas); bajo consumo de carnes rojas, granos refinados y azúcares.</li> <li>▪ <i>Dieta DASH:</i> Dieta rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa. Incorpora granos integrales, pollo, pescado y nueces, y limita las grasas saturadas, las carnes rojas, los azúcares y las bebidas azucaradas. Proporciona menor contenido de grasa total, grasa saturada y colesterol de la dieta, así como mayor contenido de potasio, calcio, magnesio, fibra y proteína.</li> </ul> </li> <li>○ Comparación: ninguna intervención.</li> <li>○ Desenlaces: mortalidad, disminución de los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV), cambio en los niveles de las fracciones lipídicas, impacto en el peso corporal, adherencia.</li> <li>○ Idioma: publicaciones en inglés o en español.</li> <li>○ Tipos de estudio: metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura, experimentos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades conocidas asociadas, como: diabetes, hipotiroidismo, enfermedad renal crónica, virus de inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>○ Estudios de dislipidemias familiares.</li> </ul> </li> </ul>
Selección de estudios	<p>Durante la actualización de los metaanálisis que evaluaron modificaciones en el consumo de grasas en la dieta, consejería nutricional y dieta DASH; no se seleccionaron experimentos clínicos aleatorizados ni estudios de cohortes para apreciar, pues no hubo nuevas publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión de los estudios fuente y de la presente guía.</p> <p>En cuanto a la dieta mediterránea, se preseleccionaron dos experimentos clínicos (29, 30); sin embargo, al revisar el texto completo se decidió excluirlos, por no cumplir con las características de las intervenciones que se iban a evaluar. Por sugerencia de los expertos temáticos, se incluyó un experimento clínico aleatorizado para aportar información sobre los desenlaces críticos en la dieta mediterránea (31).</p> <p>Adicionalmente, al revisar el listado de referencias del metaanálisis de Salehi-Abargouei (2013) se seleccionó un experimento clínico aleatorizado (ECA) que aportaba información</p>

	sobre los desenlaces importantes de la dieta DASH (32) .
Listado de estudios incluidos y excluidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Incluidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>RSL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hooper, 2012(22) .</li> <li>▪ Kastorini, 2011(23) .</li> <li>▪ Salehi-Abargouei, 2013(24) .</li> <li>▪ Rees, 2013(1) .</li> </ul> </li> <li>○ <i>ECA:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De Lorgeril, 1999 (33) .</li> <li>▪ Obarzanek, 2001(32) .</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Excluidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>RSL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wycherley, 2012(25) .</li> <li>▪ Smart, 2011(26) .</li> <li>▪ Nordmann, 2011 (27) .</li> <li>▪ Robbins, 2011(28) .</li> </ul> </li> <li>○ <i>Actualización:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estruch, 2013(29) .</li> <li>▪ Richard, 2011 (30) .</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos, y temas abordados**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados	Última fecha de búsqueda
Hooper, 2012.	++	Dieta baja en grasas, dieta modificada en grasas y dieta combinada /mortalidad, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, niveles de fracciones lipídicas, peso corporal.	2010
Kastorini, 2011.	+	Dieta mediterránea/niveles de fracciones lipídicas.	2010
Salehi-Abargouei, 2013.	+	Dieta DASH/eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.	2012
Rees, 2013.	++	Consejería nutricional /niveles de las fracciones lipídicas.	2010
Obarzanek, 2001.	+	Dieta DASH/Niveles de las fracciones lipídicas.	---
De Lorgeril, 1999.	+	Dieta mediterránea. /Mortalidad, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.	---

La evaluación de calidad se presenta de acuerdo con las recomendaciones de SIGN, basadas en una evaluación sistemática de la capacidad de los estudios para minimizar los sesgos: ++ se refiere a estudios de buena calidad, con características que minimizan adecuadamente la posibilidad de sesgos; + implica calidad intermedia, con control parcial del potencial de sesgos.

## 1.4. Resumen de los hallazgos

### 1.4.1. Dieta baja en grasas, modificada en grasas y combinada

La revisión de Hooper (2012) (22) de la colaboración Cochrane incluyó 48 estudios(34-81) , publicados entre 1965 y 2009, que evaluaron la reducción o la modificación del consumo de grasas o del colesterol en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular, con una duración mínima de 6 meses. Fueron llevados a cabo en Norteamérica, Europa, Australia, Nueva Zelanda y Oriente Medio. Se incluyeron, en total, 60 comparaciones (brazos): 10 de ellas, solo en pacientes de alto riesgo cardiovascular; 17, de riesgo moderado, y 33, de bajo riesgo. Por otra parte, 16 comparaciones evaluaron solo a hombres; 14, solo a mujeres, y 30 incluyeron a hombres y mujeres. Cabe destacar que algunos estudios se incluyeron en varias comparaciones.

En cuanto a las intervenciones dietéticas, 35 estudios proporcionaron consejería (en varios grados de intensidad y duración), 9 estudios proporcionaron consejería más suplementos (como aceites o margarinas) y 16 estudios proporcionaron la mayoría de los alimentos consumidos por los participantes (a través de provisión institucional o de forma individual, o bien, en tiendas vinculadas al estudio). El escenario de la mayoría de los estudios fue en la comunidad, aunque 3 se realizaron en instituciones.

Hubo 25 comparaciones (34, 36-39, 41, 44, 48-52, 58, 60, 63, 66-68, 70-72, 79, 81, 82), las cuales incluyeron a 61 958 participantes, que evaluaron la dieta baja en grasas contra la dieta usual o la dieta control; 15 comparaciones (35, 44, 46, 47, 65, 68, 69, 74-76, 78, 80) , que incluyeron a 13 004 personas, evaluaron la dieta modificada en grasas contra la dieta usual o la dieta control, y 10 comparaciones (53, 55-57, 61, 68, 73, 77, 78) evaluaron la dieta combinada (baja y modificada en grasas), incluyendo a 4931 participantes.

De los 48 estudios incluidos, 12 evaluaron mortalidad o morbilidad cardiovascular y 36 evaluaron factores de riesgo cardiovascular, incluyendo lípidos, presión arterial, peso u otro desenlace reportado en los estudios.

Respecto a los participantes, 9 estudios se llevaron a cabo en pacientes con enfermedad cardiovascular (estudios de prevención secundaria); otros 12 estudios, en pacientes con riesgo cardiovascular alto; 25 estudios, en población general (estudios de prevención primaria), y 2 estudios, en población mixta (con riesgo cardiovascular alto y bajo).

De los 60 brazos de intervenciones, 21 proporcionaron información sobre mortalidad (71 790 participantes y 4292 muertes), 16 aportaron datos sobre la mortalidad cardiovascular (65 978

participantes y 1407 muertes cardiovasculares), y 23, sobre eventos cardiovasculares combinados (65 508 participantes y 4887 muertes). En 25 de dichos brazos ningún participante experimentó muerte ni eventos cardiovasculares.

En la tabla 7 se presentan los resultados del mencionado estudio para los tres tipos de dieta analizados. Los valores se estandarizaron para mostrar el efecto sobre el perfil lipídico en mg/dl.

**Tabla 7. Resumen de la evidencia sobre los efectos de dietas que reducen o modifican el consumo de grasas**

Referencia/ Tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención / grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Hooper, 2012 M-A.	Dieta baja en grasas.	Mortalidad total.	10	Dieta baja en grasas/dieta usual 23 932/34 198.	RR 0, 97 (0, 90, 1, 04).
		Mortalidad cardiovascular.	7	Dieta baja en grasas/dieta usual 21 601/31 370.	RR 0, 96 (0, 82, 1, 13).
		IAM.	6	Dieta baja en grasas/dieta usual 20 384/30 138.	RR 0, 97 (0, 86, 1, 08).
		ACV.	4	Dieta baja en grasas/dieta usual 19 746/29 500.	RR 1, 01 (0, 90, 1, 13).
		Colesterol LDL.	14	Dieta baja en grasas/dieta usual 3269/3702.	DM -3, 8 mg/dl (-5, 32, -1, 9).
		Colesterol HDL.	15	Dieta baja en grasas/dieta usual 3322/3760	DM -0, 38 mg/dl (-0, 76, 0, 38)
		Colesterol total.	15	Dieta baja en grasas/dieta usual 3579/4023.	DM -3, 8mg/dl (-5, 32, -1, 9).
		Triglicéridos.	13	Dieta baja en grasas/dieta usual 3224/3651.	DM 0, 00 mg/dl (0, 00, 0, 00).
		Peso.	16	Dieta baja en grasas/dieta usual 5068/5990.	DM -0, 83 kg (-1, 37, -0, 30).
	Dieta modificada en grasas.	Mortalidad total.	8	Dieta modificada/dieta usual 5788/5653.	RR 1, 02 (0, 88, 1, 18).
		Mortalidad cardiovascular.	6	Dieta modificada/dieta usual 5424/5364.	RR 0, 92 (0, 73, 1, 15).
		IAM.	9	Dieta modificada/dieta usual 5935/5896.	RR 0, 91 (0, 72, 1, 16).
		ACV.	4	Dieta modificada/dieta usual 5171/5144.	RR 0, 70 (0, 36, 1, 34).
		Colesterol LDL.	2	Dieta modificada/dieta usual 80/36.	DM -7, 6 mg/dl (-17, 86, 2, 66).

Referencia/ Tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención / grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
		Colesterol HDL.	3	Dieta modificada/dieta usual 96/56.	DM -1, 52 mg/dl (-6, 84, 3, 42).
		Colesterol total.	8	Dieta modificada/dieta usual 1161/1119.	DM -16, 72 mg/dl (-22, 8, -10, 64).
		Triglicéridos.	5	Dieta modificada/dieta usual 365/341.	DM -9, 68 mg/dl (-19, 36, 0, 00).
		Peso.	2	Dieta modificada/dieta usual 55/44.	DM -1, 10 kg (-3, 14, 0, 93).
	Dieta combinada (baja y modificada en grasas).	Mortalidad total.	3	Dieta combinada/dieta usual 1113/1106.	RR 0, 97 (0, 76, 1, 23).
		Mortalidad cardiovascular.	3	Dieta combinada/dieta usual 1113/1106.	RR 0, 98 (0, 76, 1, 27).
		IAM.	4	Dieta combinada/dieta usual 1292/1246.	RR 0, 90 (0, 72, 1, 11).
		ACV.	3	Dieta combinada/dieta usual 146/146.	RR 0, 40 (0, 08, 2, 04).
		Colesterol LDL.	4	Dieta combinada/dieta usual 347/280.	DM -7, 98 mg/dl (-13, 3, -3, 04).
		Colesterol HDL.	4	Dieta combinada/dieta usual 1054/1019.	DM -0, 38 mg/dl (-1, 52, 0, 38).
		Colesterol total.	5	Dieta combinada/dieta usual 1083/1048.	DM -9, 88 mg/dl (-17, 86, -1, 52).
		Triglicéridos.	3	Dieta combinada/dieta usual 130/88.	DM -23, 76 mg/dl (-46, 64, 0, 00).
		Peso.	0	Dieta combinada/dieta usual 0/0.	DM 0, 0 kg (0, 0, 0, 0).

Abreviaturas: M-A: metaanálisis; RR: riesgo relativo; DM: diferencia de medias.

Como puede observarse en la tabla 7, no se halló un efecto claro de ninguna de las intervenciones, comparado con la dieta usual en la mortalidad total; tampoco, en la mortalidad cardiovascular. Un resultado similar se observa para los eventos cardiovasculares que se discriminaron en la revisión;

nuevamente, sin hallarse una diferencia estadísticamente significativa en IAM ni en ACV para ninguna de las dietas que alteran el consumo de grasas. Sin embargo, teniendo en cuenta que el 95% del peso del análisis para ACV se debe al estudio WHI(71) (que tiene 2 partes, en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular —ECV—), los autores hicieron nuevamente el análisis excluyendo dicho estudio, lo cual sugirió una reducción del riesgo de ACV, aunque sin ser estadísticamente significativa (RR 0,61, 95% IC 0,37, 1,02. 11 018 participantes).

Respecto al peso, la dieta baja en grasas, comparada con la dieta usual, mostró una reducción significativa estadísticamente, aunque no clínicamente. Para este mismo desenlace, la dieta modificada en grasas no mostró diferencia, y ningún estudio evaluó el impacto en el peso de la dieta combinada comparada con la dieta usual.

En cuanto al perfil lipídico, la dieta baja en grasas y la dieta combinada, comparadas con la dieta usual, mostraron una reducción estadísticamente significativa del colesterol LDL; ninguna intervención mostró alteración del colesterol HDL, y en cuanto al colesterol total, las tres intervenciones sobre el consumo de grasas en la dieta evidenciaron una disminución estadísticamente significativa. Para el desenlace de colesterol total, sin embargo, los datos muestran una heterogeneidad importante para la dieta modificada en grasas y para la dieta combinada ( $I^2$ : 59% y 51%, respectivamente). Respecto a los niveles de triglicéridos, tanto la dieta modificada en grasas como la dieta combinada mostraron una reducción estadísticamente significativa.

No obstante lo anterior, pese a mostrar significancia estadística en los desenlaces mencionados, el efecto sobre los niveles de las fracciones lipídicas no fue clínicamente significativo para ninguna de las mencionadas dietas.

#### **1.4.2. [Dieta mediterránea](#)**

Para esta intervención no se hallaron revisiones sistemáticas de la literatura, ni metaanálisis que evaluaran específicamente a pacientes con dislipidemia; por tanto, no se seleccionaron estudios para ser incorporados como fuente de evidencia directa. El metaanálisis de Kastorini (2012) (23) incluía a pacientes con síndrome metabólico (con y sin dislipidemia), por lo cual se decidió utilizarlo como fuente de evidencia indirecta. El mismo estudio evaluó el efecto de la dieta mediterránea en el desarrollo o la progresión del síndrome metabólico y cambios en los niveles de los principales componentes de dicho síndrome.

Se incluyeron 50 estudios (43, 53, 82-130) , con un total de 534 906 personas; 2 de tales estudios fueron prospectivos (123, 128) ; otros 13, de corte transversal (43, 83, 86, 87, 93, 95, 96, 99, 109, 112-

114, 122, 129) , y 35 más, experimentos clínicos (43, 53, 82, 84, 85, 88-92, 94, 97, 98, 100-108, 110, 111, 115-118, 120, 121, 124-127, 130). Se excluyeron estudios que evaluaron la dieta mediterránea más otra intervención adicional, así como estudios con intervenciones que no abarcaron todos los componentes de la dieta mediterránea; en especial, el aceite de oliva. El tamaño de la muestra de los 15 estudios observacionales varió entre 328-497 personas y entre 8-1224 participantes en los 35 estudios clínicos.

De los estudios seleccionados, 35 se hicieron en población mediterránea; otros 6, en población norteamericana; 7, en poblaciones del norte de Europa; uno, en población europea (mediterránea y no mediterránea), y uno, en población australiana.

No se evaluó el peso corporal como desenlace; sin embargo, se reportaron datos sobre el cambio en el perímetro de la cintura. En la tabla 8 se presentan los resultados de los estudios clínicos incluidos en este metaanálisis, respecto a cambios en los niveles de lípidos y el perímetro de la cintura.

Teniendo en cuenta que este metaanálisis no evaluó los desenlaces críticos para la pregunta clínica, por sugerencia de los expertos temáticos se decidió incluir el reporte final del estudio de Lørdal (1999) (31) como fuente de evidencia indirecta. Se trata de un experimento clínico aleatorizado de prevención secundaria, simple ciego (no es claro si los investigadores o los participantes permanecieron ciegos respecto a la asignación del tratamiento), que evaluó el impacto de la dieta mediterránea en la recurrencia del IAM posterior al primer evento.

Entre 1988 y 1992 se eligieron pacientes menores de 70 años que sobrevivieron a su primer episodio de IAM, clínicamente estables y sin limitaciones médicas ni sociales para recibir la dieta. Los pacientes del grupo control no recibieron recomendaciones de dieta por parte del grupo de investigadores, pero se les aconsejó que siguieran una dieta prudente (tipo occidental), según las indicaciones de sus médicos tratantes. Se registraron, en total, 275 eventos durante un tiempo promedio de seguimiento de 46 meses. Los desenlaces se distribuyeron en tres categorías:

1. **Desenlaces primarios:** Muerte de origen cardíaco o IAM no fatal.
2. Lo anterior, más desenlaces secundarios principales (angina inestable, ACV, falla cardíaca, embolismo pulmonar o periférico).
3. Los dos anteriores, más eventos menores que requirieran hospitalización (angina estable recurrente, revascularización miocárdica quirúrgica o médica, reestenosis postangioplastia, tromboflebitis).

Teniendo en cuenta que la medición del efecto de los desenlaces secundarios se hizo de forma agrupada, estos no se incluyeron en el presente resumen de la evidencia. Se muestran a continuación los resultados de los desenlaces primarios del estudio de Lorgeril, que corresponden a los desenlaces críticos de la presente pregunta clínica (tabla 8).

**Tabla 8. Resumen de la evidencia sobre los efectos de la dieta mediterránea**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes engrupo intervención/ grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Kastorini, 2011 M-A.	Dieta mediterránea.	Perímetro de la cintura.	11	Dieta mediterránea/ dieta control 997/669.	DM -0, 42 cm (-0, 82, -0, 02).
		HDL.	29	Dieta mediterránea/ dieta control 2202/1903.	DM 1, 17 mg/dl (0, 38, 1, 96).
		Triglicéridos.	29	Dieta mediterránea/ dieta control 2202/1903.	DM -6, 14 mg/dl (-10, 35, -1, 93).
De Lorgeril, 1999 ECA.	Dieta mediterránea.	Mortalidad anual de origen cardíaco.	1	Dieta mediterránea/ dieta control; 1467 personas- año/1383 personas-año.	Tasa* 0, 41 frente a 1, 37. RR** 0, 35 (0, 15, 0, 83).
		IAM no fatal.	1	Dieta mediterránea/ dieta control; 966 personas-año/927 personas-año.	Tasa* 0, 83 frente a 2, 70. RTI 0, 30.
		Mortalidad de origen cardíaco + IAM no fatal (resultado combinado).	1	Dieta mediterránea/ dieta control; 2433 personas- año/2310 personas-año	Tasa* 1, 24 frente a 4, 07. RR** 0, 28 (0, 15, 0, 53).

*Abreviaturas:* M-A: metaanálisis; ECA: experimento clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; DM: diferencia de medias; RTI: razón de tasas de incidencia.

\*Las tasas son dadas por 100 pacientes por año de seguimiento.

\*\*Para calcular el RR solo se utilizó el tiempo del primer evento (desenlaces primarios, secundarios principales y menores), ajustado por edad, sexo, tabaquismo, colesterol, presión arterial sistólica, conteo de leucocitos y uso de Aspirina.

De acuerdo con los datos presentados, se observa una reducción del perímetro de la cintura que es significativa estadísticamente, pero no clínicamente. Así mismo, debe aclararse que dicho efecto se atribuye, sobre todo, a un experimento clínico (110) que mostró un efecto benéfico de la dieta mediterránea en comparación con la dieta control. En cuanto a los estudios observacionales, hubo tres (109, 122, 129) que reportaron un efecto benéfico sobre el perímetro de la cintura en los de alta adherencia a la dieta mediterránea (intervalos entre -26, 15 y -0, 67); sin embargo, se halló heterogeneidad en los resultados ( $I^2$ : 99, 4%).

Los datos sobre HDL y triglicéridos no mostraron cambios significativos; hubo heterogeneidad en los resultados de los experimentos clínicos tanto para HDL como para triglicéridos ( $I^2$ : 63, 6% y 55, 3%, respectivamente). En 3 estudios de corte transversal (93, 109, 129) la adherencia a la dieta mediterránea se asoció a mayores niveles de colesterol HDL (intervalos entre 0,01 y 6,42), aunque, de nuevo, se encontró una heterogeneidad importante en los resultados ( $I^2$ : 88, 6%). Por otra parte, 3 estudios observacionales (93, 129, 131) mostraron un efecto benéfico de la dieta mediterránea sobre los niveles de triglicéridos (intervalos entre -56,75 y 4,15), con un valor de  $I^2$ : 81, 9%.

En cuanto a los resultados del estudio de Lorigeril (1999) (31), la dieta mediterránea mostró una reducción estadística y clínicamente significativa en la mortalidad de origen cardiaco y en los eventos de IAM no fatal, al obtener una reducción del 65% en la mortalidad y una reducción combinada de ambos eventos del 72%.

Como no se presentaron eventos de ACV en el grupo que recibió dieta mediterránea, no fue posible calcular el riesgo relativo para este desenlace.

#### 1.4.3. [Dieta DASH](#)

No se encontraron revisiones sistemáticas de la literatura o metaanálisis que evaluaran la dieta DASH en la población con dislipidemias; cabe tener en cuenta que esta dieta fue diseñada, sobre todo, para pacientes con hipertensión arterial. Por lo anterior, dada la falta de evidencia directa en la población de interés, se buscaron estudios que fueran útiles como fuente de evidencia indirecta; al respecto, se encontró el de Salehi-Abargouei (2013) (24). En dicho metaanálisis se incluyeron 6 estudios de cohortes (132-137), con 260 011 adultos de la población general, que evaluaron la dieta estilo DASH en relación con la enfermedad cardiovascular, la enfermedad coronaria, el ACV y la falla cardíaca, durante un período de seguimiento de por lo menos 5 años (rango entre 7 y 24 años). Se omitieron estudios que incluyeran a pacientes con factores de riesgo cardiovascular específicos, como diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidad o hipertensión arterial. Dos cohortes reportaron enfermedad cardiovascular (134, 137), y 3 más reportaron enfermedad coronaria (133, 134, 137) y ACV (133-135). Además, 3 estudios se llevaron a cabo en Estados Unidos, y los otros 3, en Europa (uno en Italia, y 2, en Suecia). En la tabla 9 se presentan los resultados del estudio.

Adicionalmente, se seleccionó el estudio de Obarzanek (2001) (32) para evaluar el impacto de la dieta DASH sobre el perfil lipídico. Se trata de un experimento clínico aleatorizado donde se incluyó a 436 pacientes del estudio DASH. Tras un periodo de adaptación de 3 semanas con la dieta control, durante el cual se estableció el aporte energético necesario para mantener un peso estable, los participantes fueron asignados de forma aleatoria a una de las siguientes intervenciones: dieta control, dieta

incrementada en frutas y verduras o dieta DASH (incrementada en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, y reducida en grasas saturadas y colesterol). La duración de la intervención fue de 8 semanas. Fueron excluidos los pacientes con presión arterial sistólica >160 mmHg y quienes estuviesen recibiendo medicamentos antihipertensivos, así como los pacientes con alteraciones en el colesterol total o el colesterol LDL asociado  $\geq 2$  factores de riesgo cardiovascular, los pacientes diabéticos no controlados, quienes tuvieran antecedente de evento cardiovascular durante los últimos 6 meses, pacientes con obesidad mórbida y consumo de alcohol >14 tragos a la semana.

En la tabla 9 se muestran los resultados del estudio respecto a los niveles de fracciones lipídicas en el grupo que recibió dieta DASH.

**Tabla 9. Resumen de la evidencia sobre los efectos de la dieta estilo DASH**

Referencia/ Tipo de estudio	Exposición	Desenlaces	Número de estudios	Número de participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)
Salehi- Abargouei, 2012 M-A (Cohortes).	Dieta estilo DASH.	Enfermedad coronaria.	3	144 337	RR 0,79 (0,71, 0,88)
		ACV.	3	150 191	RR 0,81 (0,72, 0,92)
Obarzanek, 2001 ECA.	Dieta DASH.	Colesterol total.	1	Dieta DASH/ dieta control 145/145	DM -13,7 mg/dl (-18,8, -8,6)
		LDL.	1	Dieta DASH/ dieta control 145/145	DM -10,7 mg/dl (-15,4, -6,0)
		HDL.	1	Dieta DASH/ dieta control 145/145	DM -3,7 mg/dl (-5,1, -2,2)
		Triglicéridos.	1	Dieta DASH/ dieta control 145/145	DM 3,2 mg/dl (-5,1, 11,6)

*Abreviaturas:* M-A: metaanálisis; ECA: experimento clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; DM: diferencia de medias.

Como puede observarse en los datos anteriores, la implementación de una dieta estilo DASH mostró reducción en el riesgo de enfermedad coronaria y ACV. No se obtuvo información sobre la mortalidad (desenlace crítico en lapresente pregunta clínica), y tampoco se detallaron los eventos incluidos en la definición de enfermedad coronaria.

Vale la pena resaltar que los autores reportaron que al analizar los datos, comparando los grupos de alta y de baja concordancia con este tipo de dieta, en un modelo multivariado ajustado por variables sociodemográficas, antropométricas y comorbilidades, solo un estudio mostró resultados significativos para esos dos desenlaces (133) . Por ello, la relación entre dieta DASH y enfermedad coronaria o ACV no resulta tan clara, y, posiblemente, se deba revisar con mayor atención.

En cuanto al perfil lipídico, se observa una disminución estadísticamente significativa del colesterol total, del colesterol LDL y del colesterol HDL; sin embargo, tal diferencia no resulta clínicamente significativa. No se presentaron cambios estadísticamente significativos en los niveles de triglicéridos.

#### 1.4.4. **Consejería nutricional**

No se hallaron metaanálisis ni revisiones sistemáticas de la literatura que evaluaran el impacto de la consejería nutricional en la población adulta con dislipidemias, ni estudios que evaluaran los desenlaces críticos de la presente pregunta clínica.

Como fuente de evidencia indirecta, se seleccionó el metaanálisis de Rees (2013) (1), que evaluó el efecto de proporcionar consejería nutricional para obtener cambios sostenidos en la dieta o mejorar el perfil de riesgo cardiovascular en adultos sanos. Se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados con una duración mínima de 3 meses y un máximo del 20% de pérdida de seguimiento, que involucraran a adultos sanos, comparando consejería nutricional contra ninguna o poca asesoría. Se excluyeron estudios centrados en pérdida de peso, los que involucraron suplementos nutricionales y los que hicieron múltiples intervenciones, como la consejería en actividad física.

Fueron incluidos 44 experimentos clínicos (138-181); todos ellos fueron aleatorizados (33, de forma individual, y 11, de forma grupal); sin embargo, la metodología de dichos estudios fue pobremente descrita. Además de ello, solo 13 estudios indicaron cegamiento de los evaluadores durante el proceso de recolección o de análisis de los datos (139, 144-146, 151, 158, 161, 167, 168, 169, 171, 174, 181). Por otra parte, 29 de los estudios incluidos se llevaron a cabo en Estados Unidos. Se evaluaron 52 brazos (intervenciones) en un total de 18 175 participantes. Menos del 25% de los pacientes tenían diagnóstico de ECV al momento del reclutamiento.

Las intervenciones involucraron consejería nutricional individual o en pequeños grupos, brindada por profesionales de la salud u otro personal, de forma escrita o verbal, realizada en persona, por vía telefónica o por correo electrónico. Los estudios incluidos proporcionaron consejería sobre: disminución del consumo de una o más grasas, ácidos grasos saturados, colesterol o sal; o bien, incremento en el consumo de una o más frutas, verduras, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos monoinsaturados, pescado, fibra o potasio; o bien, las dos.

En cuanto a la intensidad de la intervención, 18 estudios tuvieron entre 1 y 3 contactos personales programados, y 26 estudios tuvieron un diseño que varió desde 4 intervenciones cortas hasta 50 horas de consejería individual durante 4 años (duración media de 12 meses). La mayoría de los estudios (30 de ellos) se llevaron a cabo en centros de atención en salud; otros se realizaron en el lugar de trabajo (4 estudios), centros comunitarios (7 estudios) o en casa (3 estudios).

Los resultados del metaanálisis de Rees (2013) en cuanto a cambios en las fracciones lipídicas se presentan en la tabla 10.

**Tabla 10. Resumen de la evidencia sobre consejería nutricional**

Referencia/ Tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes engrupo intervención / grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Rees, 2013 M-A.	Consejería nutricional.	Colesterol total.	22	Consejería nutricional/ ninguna intervención 1617/1427.	DM -4, 94 mg/dl (-7, 98, -1, 9),
		LDL.	17	Consejería nutricional/ ninguna intervención 923/731.	DM -6, 08 mg/dl (-9, 12, -3, 04),
		HDL.	16	Consejería nutricional/ ninguna intervención 946/754.	DM 0, 00 mg/dl (-0, 76, 0, 76),
		Triglicéridos.	8	Consejería nutricional/ ninguna intervención 341/307.	DM -0, 76 mg/dl (-4, 94, 3, 04),

Abreviaturas: M-A: metaanálisis; DM: diferencia de medias.

Según estos resultados, la consejería nutricional se asocia a una leve disminución del colesterol total y del colesterol LDL, la cual, pese a ser estadísticamente significativa, no lo es clínicamente.

No se observó ningún efecto de esta intervención sobre los niveles de colesterol HDL; tampoco mostró un cambio significativo en los niveles de triglicéridos.

### 1.5. Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 11 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia incluida para cada una de las intervenciones y los desenlaces, y sobre la cual se elabora la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo ##.

**Tabla 11. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre estrategias nutricionales**

<b>Intervención</b>	<b>Desenlace</b>	<b>Calidad del conjunto de la evidencia</b>
Dieta baja en grasas	Mortalidad cardiovascular	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta baja en grasas	Mortalidad total	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta baja en grasas	IAM	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta baja en grasas	ACV	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta baja en grasas	Colesterol LDL	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta baja en grasas	Colesterol HDL	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta baja en grasas	Colesterol total	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta baja en grasas	Triglicéridos	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta baja en grasas	Peso corporal	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta modificada en grasas	Mortalidad cardiovascular	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta modificada en grasas	Mortalidad total	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta modificada en grasas	IAM	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta modificada en grasas	ACV	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta modificada en grasas	Colesterol LDL	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta modificada en grasas	Colesterol HDL	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta modificada en grasas	Colesterol total	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta modificada en grasas	Triglicéridos	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta modificada en grasas	Peso corporal	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta combinada (baja y modificada en grasas)	Mortalidad cardiovascular	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta combinada (baja y modificada en grasas)	Mortalidad total	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta combinada (baja y modificada en grasas)	IAM	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta combinada (baja y modificada en grasas)	ACV	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta combinada (baja y modificada en grasas)	Colesterol LDL	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta combinada (baja y modificada en grasas)	Colesterol HDL	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta combinada (baja y modificada en grasas)	Colesterol total	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta combinada (baja y modificada en grasas)	Triglicéridos	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta mediterránea	Perímetro de la cintura	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta mediterránea	Colesterol HDL	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta mediterránea	Triglicéridos	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta mediterránea	Mortalidad de origen cardiaco	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta mediterránea	IAM	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta mediterránea	Mortalidad cardíaca + IAM	⊕⊕⊖⊖ Baja
Dieta DASH	Enfermedad coronaria	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta DASH	ACV	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Dieta DASH	Colesterol total	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta DASH	Colesterol LDL	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta DASH	Colesterol HDL	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Dieta DASH	Triglicéridos	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Consejería nutricional	Colesterol total	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Consejería nutricional	Colesterol LDL	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Consejería nutricional	Colesterol HDL	⊕⊖⊖⊖ Muy baja
Consejería nutricional	Triglicéridos	⊕⊖⊖⊖ Muy baja

## 2. Formulación de las recomendaciones

### 2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

De acuerdo con la información presentada, solo la dieta mediterránea mostró cambios significativos en 2 de los desenlaces críticos de lapregunta clínica, al conseguirse con ella una reducción de la mortalidad de origen cardiaco del 65%, y del 72%, para mortalidad de origen cardiaco y de IAM no fatal (evento combinado). Sin embargo, talesdatos se tomaron de una fuente de evidencia indirecta.

Respecto a los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, los resultados no fueron conclusivos para dieta DASH, y no fueron significativos para las dietas que modifican o reducen el consumo de grasas. Ninguna de las dietas evaluadas (baja en grasas, modificada en grasas, baja y modificada en grasas, dieta mediterránea y dieta DASH) evidenció cambios clínicamente significativos en los niveles de las fracciones lipídicas. Tampoco se observaron efectos significativos de la consejería nutricional sobre los desenlaces evaluados.

Dado lo anterior, aunque la evidencia no es consistente para elaborar una recomendación fuerte sobre las intervenciones nutricionales en la población con dislipidemias, parece razonable elaborar una recomendación débil, teniendo en cuenta el efecto cardioprotector conocido de las dietas presentadas y sus componentes sobre otras comorbilidades cardiovasculares que a menudo se presentan en los pacientes con dislipidemias (por ejemplo, HTA).

Teniendo en cuenta que durante el proceso de elaboración de la presente guía se publicó la versión preliminar de la *Guía de manejo en estilos de vida para reducir el riesgo cardiovascular*, de la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC 2013) (182), se evaluó su calidad y se consideró que era apta para ser incluida como fuente de evidencia. Sin embargo, para el momento de publicación de dicha guía ya se había realizado el proceso de búsqueda de la evidencia y la formulación de las recomendaciones nutricionales de la presente guía, por lo cual se verificó la dirección de las recomendaciones allí planteadas, y se encontró que las recomendaciones propuestas por el GDG son concordantes con los lineamientos de AHA/ACC 2013, y que no hay evidencia adicional que modifique el sentido de estas.

### 2.2. Consideración de beneficios y riesgos

Las intervenciones nutricionales constituyen una herramienta importante en busca de adquirir hábitos de vida saludable que impacten en los desenlaces clínicos y permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes. Es, en definitiva, una estrategia segura, con un resultado benéfico sobre el funcionamiento del sistema cardiovascular.

Sin embargo, el costo de llevar a cabo tales recomendaciones nutricionales puede ser alto para muchos pacientes de la población general, por ejemplo, cuando la recomendación es ingerir comidas de mar, frutos secos o aceite de oliva. Por ello, las características del tipo de dieta se deberán ajustar a las condiciones socioeconómicas del paciente, en el plan nutricional brindado por el profesional de la salud.

### 2.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Por medio de la participación de los representantes de los pacientes durante el proceso de formulación de las recomendaciones, se recalcó la importancia de adoptar hábitos alimentarios saludables, como parte del manejo integral de los pacientes con dislipidemias. Los pacientes consideran que la supervisión y el acompañamiento por parte de personal entrenado facilitan implementar las recomendaciones y favorecen la adherencia a este tipo de intervenciones.

### 2.4. Implicaciones sobre los recursos

No se hizo evaluación económica sobre el uso de recursos para implementar las recomendaciones.

### 2.5. Recomendaciones

- Se sugiere el consumo de dietas ricas en frutas, verduras, leguminosas, cereales con grano entero y frutos secos.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

- Se sugiere mantener el peso dentro de los rangos recomendados del Índice de Masa Corporal (IMC) <sup>16</sup>.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

---

<sup>16</sup> Índice de Masa Corporal (IMC) : medida para la evaluación del peso corporal, que lo relaciona con la estatura;  $IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$ . Los límites que se han sugerido son:

- Peso bajo:  $IMC < 20$ .
- Peso normal:  $IMC \geq 20$  &  $IMC < 25$ .
- Sobrepeso:  $IMC \geq 25$  &  $IMC < 30$ .
- Obesidad:  $IMC \geq 30$ .

- Se sugiere consumir tres porciones de fruta<sup>17</sup> y dos de verduras al día, así como limitar la ingesta de jugos; especialmente, la de jugos que tengan adición de azúcar.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

- Se sugiere preferir el uso de cereales integrales, como avena, arroz, pasta, pan y maíz, sobre otras formas de administración de carbohidratos, como las harinas refinadas.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

- Se sugiere consumir una o dos veces al día una porción de proteína de origen animal; preferiblemente, carnes blancas, como pollo o pescado; las carnes rojas, dos veces a la semana, y carne de cerdo, en sus cortes magros, como pernil o lomo.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

- Se sugiere eliminar todas las grasas visibles de las carnes.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

- Se sugiere limitar el aporte de ácidos grasos saturados, provenientes de la grasa visible de las carnes, de los aceites de coco y de palma, de la mantequilla, de las margarinas, de la tocineta, de la crema de leche, de la leche entera y de los quesos amarillos, así como la de los embutidos.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

- Se sugiere aumentar el consumo de ácidos grasos monoinsaturados, presentes en los aceites de oliva y de canola, en el aguacate y en los frutos secos<sup>18</sup> (nueces, avellanas, pistachos y almendras).

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

- Se sugiere aumentar el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos omega 3, como los pescados de mar; en particular, el salmón, el atún en filete o enlatado en agua o en aceite de oliva, la sierra, el jurel, el arenque y las sardinas.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

---

<sup>2</sup>Una porción de fruta equivale a una taza.

<sup>3</sup>Un cuarto de tasa, o 25 g/día.

#### **Puntos de buena práctica clínica**

- Es aconsejable moderar el consumo de azúcar y de alimentos que la contengan, y evitar un aporte mayor que el 10% del valor calórico total (VCT).
- Se debe limitar la ingesta de edulcorantes calóricos; especialmente, la fructosa, ya que su exceso puede aumentar los niveles de triglicéridos.
- Se propone utilizar edulcorantes no calóricos, como aspartame, acesulfame K, estevia y sucralosa.

#### **2.6. Requisitos estructurales**

- Para garantizar que los pacientes mayores de 18 años con dislipidemias reciban un adecuado manejo nutricional, se debe garantizar, a su vez, su acceso a profesionales del área de la salud debidamente entrenados en los diferentes tipos de intervenciones nutricionales. Dicha preparación se debe adquirir como parte de su formación académica.

#### **2.7. Vigencia de la recomendación**

La vigencia de las recomendaciones sobre las intervenciones nutricionales, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se harán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

#### **2.8. Recomendaciones de investigación**

Tomando en cuenta que para algunos desenlaces se incluyeron fuentes de evidencia indirecta, se recomienda adelantar estudios para evaluar el impacto de las intervenciones nutricionales sobre los desenlaces cardiovasculares y cerebrovasculares, así como sobre el perfil lipídico; específicamente, en la población adulta con dislipidemias.

Además de lo anterior, se requiere información sobre las estrategias para implementar y adoptar las recomendaciones nutricionales.

## Tablas anexas

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección:  
Metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura (Pregunta 2)**

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
CRD database	(dyslipidemias AND diet) OR (hyperlipidemia AND diet) OR (nutrition therapy AND hyperlipidemia) OR (nutrition therapy and dyslipidemia) OR (dietary approaches to stop hypertension) OR mediterranean diet.	Metaanálisiso revisiones sistemáticas de la literatura.	2010-2013	2/9
The cochrane library	(hyperlipidemia AND diet) OR (dyslipidemias AND diet) OR (Mediterranean diet and lipids) OR (dietary approaches to stop hypertension AND lipids) OR (mediterranean diet AND dyslipidemia) OR (dietary approaches to stop hypertension AND dyslipidemia).	Metaanálisiso revisiones sistemáticas de la literatura.	2010-2013	3/96
Pubmed	( ("Dyslipidemias/diet therapy"[Mesh] OR "Dyslipidemias/therapy"[Mesh] ) ) AND "Nutrition Therapy"[Majr] OR ("Hyperlipidemias2[Mesh]) AND "Nutrition Therapy"[Mesh] OR dietary approaches to stop hypertension OR ("Diet, Mediterranean"[Mesh]) OR "Dyslipidemias"[Mesh]and dietary approaches to stop hypertension OR ("Diet, Mediterranean"[Mesh]) AND "Hyperlipidemias"[Mesh] OR ("Diet, Mediterranean"[Mesh]) AND "Dyslipidemias"[Mesh] OR ("Diet, Fat-Restricted"[Mesh]) AND "Dyslipidemias"[Mesh] OR ("Diet, Fat-Restricted"[Mesh]) AND "Hyperlipidemias"[Mesh] OR ("Diet, Carbohydrate-Restricted"[Mesh]) AND "Dyslipidemias"[Mesh] OR ("Diet, Carbohydrate-Restricted"[Mesh]) AND "Hyperlipidemias"[Mesh] OR ("Diet Therapy"[Mesh]) AND "Dyslipidemias"[Mesh] OR ("Hyperlipidemias"[Mesh]) AND "Diet Therapy"[Mesh]	Metaanálisiso revisiones sistemáticas de la literatura.	2010/01/01 a 2013/12/31	3/65

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: actualización del estudio de Hooper (2012)**

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
CENTRAL	#1 lipid near (low* or reduc* or modifi*) #2 cholesterol* near (low* or modifi* or reduc*) #3 (#1 OR #2) #4 MeSH descriptor Nutrition Therapy explode all trees #5 diet* or food* or nutrition* #6 (#4 OR #5) #7 (#3 AND #6) #8 fat* near (low* or reduc* or modifi* or animal* or saturat* or unsaturat*) #9 MeSH descriptor Diet, Atherogenic explode all trees #10 MeSH descriptor Diet Therapy explode all trees #11 (#7 OR #8 OR #9 OR #10) #12 MeSH descriptor Cardiovascular Diseases, this term only #13 MeSH descriptor Heart Diseases explode all trees #14 MeSH descriptor Vascular Diseases explode all trees #15 MeSH descriptor Cerebrovascular Disorders, this term only #16 MeSH descriptor Brain Ischemia explode all trees #17 MeSH descriptor Carotid Artery Diseases explode all trees #18 MeSH descriptor Dementia, Vascular explode all trees #19 MeSH descriptor Intracranial Arterial Diseases explode all trees #20 MeSH descriptor Intracranial Embolism and Thrombosis explode all trees #21 MeSH descriptor Intracranial Hemorrhages explode all trees #22 MeSH descriptor Stroke explode all trees #23 coronar* near (bypas* or graft* or disease* or event*) #24 cerebrovasc* or cardiovasc* or mortal* or angina* or stroke or strokes or tia or ischaem* or ischem* #25 myocardi* near (infarct* or revascular* or ischaem* or ischem*) #26 morbid* near (heart* or coronar* or ischaem* or ischem* or myocard*) #27 vascular* near (peripheral* or disease* or complication*) #28 heart* near (disease* or attack* or bypas*) #29 (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28)	ECA	2010-2013	0/445

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
	#30 (#11 AND #29) #31 limit 30 to yr="2010-Current"			
Ovid MEDLINE	1 randomized controlled trial. pt. 2 controlled clinical trial. pt. 3 Randomized Controlled Trials/ 4 Random Allocation/ 5 Double-Blind Method/ 6 Single-Blind Method/ 7 or/1-6 8 Animal/ not Human/ 9 7 not 8 10 (lipid\$ adj5 (low\$ or reduc\$ or modifi\$) ). mp. 11 (cholesterol\$ adj5 (low\$ or modifi\$ or reduc\$) ). mp. 12 11 or 10 13 exp Nutrition Therapy/ 14 (diet\$ or food\$ or nutrition\$) . mp. 15 14 or 13 16 12 and 15 17 (fat adj5 (low\$ or reduc\$ or modifi\$ or animal\$ or saturat\$ or unsatur\$) ). mp. 18 exp Diet, Atherogenic/ 19 exp Diet Therapy/ 20 17 or 18 or 19 or 16 21 cardiovascular diseases/ or exp heart diseases/ or exp vascular diseases/ 22 cerebrovascular disorders/ or exp brain ischemia/ or exp carotid artery diseases/ or exp dementia, vascular/ or exp intracranial arterial diseases/ or exp "intracranial embolism and thrombosis"/ or exp intracranial hemorrhages/ or exp stroke/ 23 (coronar\$ adj5 (bypas\$ or graft\$ or disease\$ or event\$) ). mp. 24 (cerebrovasc\$ or cardiovasc\$ or mortal\$ or angina\$ or stroke or strokes). mp. 25 (myocardi\$ adj5 (infarct\$ or revascular\$ or ischaemi\$ or ischemi\$) ). mp. 26 (morbid\$ adj5 (heart\$ or coronar\$ or ischaem\$ or ischem\$ or myocard\$) ). mp. 27 (vascular\$ adj5 (peripheral\$ or disease\$ or complication\$) ). mp. 28 (heart\$ adj5 (disease\$ or attack\$ or bypass\$) ). mp. 29 27 or 26 or 21 or 25 or 28 or 24 or 22 or 23 30 9 and 29 and 20 31 limit 30 to yr="2010 - current"	ECA	2010-2013	0/709
Embase	1 cardiovascular AND 'diseases'/exp OR exp AND 'heart'/exp AND 'diseases'/exp OR exp AND vascular AND 'diseases'/exp 2 cerebrovasc*:ab, ti OR cardiovasc*:ab, ti OR	ECA	2010-2013	0/0

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
	mortal*:ab, ti OR angina*:ab, ti OR stroke:ab, ti OR strokes:ab, ti 3 myocardi*:ab, ti AND near:ab, ti AND (infarct*:ab, ti OR revascular*:ab, ti OR ischaemi*:ab, ti OR ischemi*:ab, ti) 4 randomized AND controlled AND trial 5 1 OR 2 OR 3 OR 4 6 lipid* AND near AND (low* OR reduc* OR modifi*) 7 cholesterol*:ab, ti AND near:ab, ti AND (low*:ab, ti OR modific*:ab, ti OR reduc*:ab, ti) 8 diet*:ab, ti OR food*:ab, ti OR eat*:ab, ti OR nutrition*:ab, ti 9 6 OR 7 10 8 AND 9 11 exp AND 'lipid'/exp AND 'diet'/exp OR exp AND 'fat'/exp AND intake OR exp AND low AND 'fat'/exp AND 'diet'/exp 12 10 AND 11 13 limit AND 12 AND to AND yr=2010 AND -current			

**Tabla 4. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: actualización del estudio de Kastorini (2011)**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
Embase	('high density lipoprotein'/exp OR 'low density lipoprotein'/exp OR 'triacylglycerol'/exp) AND 'mediterranean diet'/exp AND clinical AND trial AND [humans]/lim	Experimentos clínicos	Abril de 2010 a junio de 2013	0/46
Pubmed	(( "Diet, Mediterranean"[Mesh]) AND "Lipoproteins, HDL"[Mesh]) AND "Triglycerides"[Mesh] OR ("Diet, Mediterranean"[Mesh]) AND "Lipids"[Mesh] OR (( "Lipoproteins, HDL"[Mesh]) OR "Lipoproteins, LDL"[Mesh]) OR "Triglycerides"[Mesh]) AND "Diet, Mediterranean"[Mesh]	Experimentos clínicos	Abril de 2010 a junio de 2013	0/63

**Tabla 5. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: actualización del estudio de Salehi-Abargouei (2013)**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
Embase	cohort AND studies AND dietary AND approach AND to AND stop AND 'hypertension'/exp AND ('high density lipoprotein'/exp OR 'low density lipoprotein'/exp OR 'triacylglycerol'/exp) OR ('cardiovascular disease'/exp OR 'ischemic	Estudios de cohortes	2012-2013	0/0

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
	heart disease'/exp OR 'heart failure'/exp OR 'cerebrovascular accident'/exp) AND cohort AND studies AND dietary AND approach AND to AND stop AND 'hypertension'/exp			
Pubmed	(( ("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) OR "Coronary Disease"[Mesh]) OR "Stroke"[Mesh]) OR "Heart Failure"[Mesh]) AND dietary approach to stop hypertension OR (( ("Cholesterol"[Mesh]) OR "Lipoproteins, LDL"[Mesh]) OR "Lipoproteins, HDL"[Mesh]) OR "Triglycerides"[Mesh]) AND dietary approach to stop hypertension OR "Cholesterol"[Mesh] AND dietary pattern AND dietary approach to stop hypertension OR ( ("Triglycerides"[Mesh]) OR "Cholesterol"[Mesh]) AND dietary approach to stop hypertension OR dietary approach to stop hypertension AND cohort studies	Estudios de cohortes	2012-2013	0/0

**Tabla 6. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: actualización del estudio de Rees (2013)**

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
CENTRAL DARE HTA	#1 MeSH descriptor Diet, Atherogenic this term only #2 MeSH descriptor Diet, Fat-Restricted this term only #3 MeSH descriptor Diet, Sodium-Restricted this term only #4 MeSH descriptor Dietary Fats explode all trees #5 MeSH descriptor Dietary Fiber this term only #6 MeSH descriptor Potassium, Dietary this term only #7 MeSH descriptor Sodium, Dietary explode all trees #8 MeSH descriptor Ascorbic Acid explode all trees #9 MeSH descriptor beta Carotene this term only #10 MeSH descriptor FOLIC ACID explode all trees #11 MeSH descriptor VITAMIN E explode all trees #12 MeSH descriptor FISH OILS explode all trees #13 MeSH descriptor PLANT OILS explode all trees #14 MeSH descriptor DAIRY PRODUCTS explode all trees #15 MeSH descriptor FRUIT explode all trees #16 MeSH descriptor MEAT explode all trees #17 MeSH descriptor VEGETABLES explode all trees #18 MeSH descriptor Fats, Unsaturated explode all trees #19 MeSH descriptor Fatty Acids, Unsaturated explode all trees #20 diet* in All Text #21 food* in All Text #22 (lipid in All Text near/6 modifi* in All Text) #23 (lipid* in All Text near/6 low* in All Text) #24 (lipid* in All Text near/6 reduc* in All Text)	ECA	2010-2013	0/63 CENTRAL: 0/45 DARE: 0/18 HTA: 0/0

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	#25 (fat* in All Text near/6 low* in All Text) #26 (fat* in All Text near/6 modifi* in All Text) #27 (fat* in All Text near/6 animal in All Text) #28 (fat* in All Text near/6 acid* in All Text) #29 (fat* in All Text near/6 saturat* in All Text) #30 (fat* in All Text near/6 unsaturat* in All Text) #31 (oil* in All Text near/6 olive in All Text) #32 (oil* in All Text near/6 rape* in All Text) #33 (oil* in All Text near/6 sunflower* in All Text) #34 (oil* in All Text near/6 linseed* in All Text) #35 (oil* in All Text near/6 saturat* in All Text) #36 (oil* in All Text near/6 unsaturat* in All Text) #37 polyunsaturate* in All Text #38 monounsaturate* in All Text #39 omega* in All Text #40 (fat in All Text or fats in All Text or oil* in All Text) #41 omega3* in All Text #42 omega-3* in All Text #43 (omega* in All Text near/6 fat* in All Text) #44 (diet* in All Text or food* in All Text) #45 margarine* in All Text #46 butter in All Text #47 meat in All Text #48 fish in All Text #49 vegetable* in All Text #50 fruit* in All Text #51 legum* in All Text #52 soy* in All Text #53 MeSH descriptor HEALTH EDUCATION explode all trees #54 MeSH descriptor COUNSELING explode all trees #55 MeSH descriptor COMMUNICATION explode all trees #56 MeSH descriptor PRACTICE GUIDELINES as topic this term only #57 MeSH descriptor BEHAVIOR THERAPY explode all trees #58 counsel* in All Text #59 advice in All Text #60 leaflet* in All Text #61 video* in All Text #62 (poster in All Text or posters in All Text) #63 (educate* in All Text or educational in All Text) #64 MeSH descriptor Life Style explode all trees #65 MeSH descriptor Risk Reduction Behavior this term only #66 (lifestyle in All Text near/6 change* in All Text) #67 (lifestyle in All Text near/6 program* in All Text) #68 (diet* in All Text near/6 change* in All Text) #69 (health next behavi* in All Text near/6 intervention* in All Text)			

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	#70 guideline* in All Text #71 brief next intervention* in All Text #72 diet* next therap* in All Text #73 MeSH descriptor diet therapy this term only #74 (diet in All Text near/6 plan in All Text) #75 diet* next intervention* in All Text #76 diet* next treatment* in All Text #77 MeSH descriptor food habits this term only #78 (behavi* in All Text near/3 change* in All Text) #79 motivat* in All Text #80 MeSH descriptor motivation this term only #81 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10) #82 (#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19) #83 (#20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29) #84 (#30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39) #85 (#40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52) #86 (#81 or #82 or #83 or #84 or #85) #87 (#53 or #54 or #55 or #56 or #57 or #58 or #59) #88 (#60 or #61 or #62 or #63 or #64 or #65 or #66 or #67 or #68 or #69) #89 (#70 or #71 or #72 or #73 or #74 or #75 or #76 or #77 or #78 or #79 or #80) #90 (#87 or #88 or #89) #91 (#86 and #90)			
Ovid MEDLINE	1 exp Communication/ 2 exp Counseling/ 3 exp Health Education/ 4 Life Style/ 5 Practice Guidelines as Topic/ 6 (diet* adj1 (therap* or educat* or counsel* or intervention* or treatment*) ). tw. 7 (nutriti* adj1 (therap* or educat* or counsel* or intervention*) ). tw. 8 (health adj1 (therap* or counsel* or educat*) ). tw. 9 (intake* adj3 (increas* or decreas* or reduc* or rais* or low* or chang* or restrict* or high*) ). tw. 10 (consumption adj3 (increas* or decreas* or reduc* or rais* or low* or chang* or restrict* or high*) ). tw. 11 ( (salt or sodium) adj3 (decreas* or reduc* or low* or chang* or restrict*) ). tw. 12 ( (fish or fruit* or vegetable*) adj3 (increas* or rais* or chang* or high*) ). tw. 13 (diet* adj3 chang*). tw. 14 (lifestyle* adj3 chang*). tw. 15 guideline*. tw.	ECA	2010-2013	0/57

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	16 (group adj counsel*). tw. 17 (brief adj intervention*). tw. 18 (health adj behav* adj intervention*). tw. 19 advice. tw. 20 leaflet*. tw. 21 video*. tw. 22 ( (fat or fats or cholesterol) adj3 (decreas* or reduc* or low* or chang* or restrict*) ). tw. 23 or/1-22 24 Diet/ 25 Diet, Atherogenic/ 26 Diet, Mediterranean/ 27 exp Energy Intake/ 28 exp Dietary Fats/ 29 Dietary Fiber/ 30 Potassium, Dietary/ 31 exp Sodium, Dietary/ 32 exp Ascorbic Acid/ 33 beta Carotene/ 34 exp Folic Acid/ 35 exp Vitamin E/ 36 exp Fish Oils/ 37 exp Plant Oils/ 38 exp Dairy Products/ 39 exp Fruit/ 40 exp Meat/ 41 exp Vegetables/ 42 exp Fatty Acids, Unsaturated/ 43 Food Habits/ 44 diet*. tw. 45 food*. tw. 46 (lipid* adj3 (low* or reduc* or modifi*) ). tw. 47 (polyunsaturat* or poly-unsaturat*). tw. 48 (monunsaturat* or mono-unsaturat*). tw. 49 (omega* adj3 fat*). tw. 50 (omega3 or omega-3). tw. 51 marg?rine*. tw. 52 butter*. tw. 53 (meat or meats). tw. 54 fish. tw. 55 vegetable*. tw. 56 fruit*. tw. 57 legum*. tw. 58 soy*. tw. 59 bean*. tw. 60 oat*. tw. 61 grain*. tw. 62 starch*. tw. 63 exp Dietary Carbohydrates/ 64 carbohydrate*. tw.			

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	65 roughage. tw. 66 ( (non-starch or nonstarch) adj (poly-saccharhide* or polysaccharide*) ). tw. 67 (nut or nuts). tw. 68 lard*. tw. 69 salt. tw. 70 (antioxidant* or anti-oxidant*). tw. 71 folic. tw. 72 folate*. tw. 73 ascorb*. tw. 74 tocopherol*. tw. 75 alphotocopherol*. tw. 76 vitamin c. tw. 77 vitamin e. tw. 78 (betacarotene or beta-carotene or crotenoid*). tw. 79 carotenoid*. tw. 80. (sodium adj2 intake*). tw. 81 (potassium adj2 intake*). tw. 82 (fat* adj3 (low* or modifi* or animal* or vegetable* or acid* or saturat* or unsaturat*) ). tw. 83 (oil* adj3 (vegetable* or olive* or rape* or sunflow* or linseed* or saturat* or unsaturat*) ). tw. 84 (or/24-83) 85 exp Diet Therapy/ 86 (23 and 84) 87 (85 or 86) 88 randomized controlled trial. pt. 89 controlled clinical trial. pt. 90 randomized. ab. 91 placebo. ab. 92 drug therapy. fs. 93 randomly. ab. 94 trial. ab. 95 groups. ab. 96 (88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95) 97 exp animals/ not humans. sh. 98 (96 not 97) 99 (87 and 98) 100 exp child/ not exp adult/ 101 (99 not 100) 102 ("20061116" or "20061117" or "20061118" or "20061119" or 2006112* or 2006113* or 2007* or 2008* or 2009* or 2010*). ed. 103 (101 and 102)			
Embase	1 'interpersonal communication'/exp 2 'counseling'/exp 3 'health education'/exp 4 'lifestyle'/de 5 diet* NEAR/1 (therap* OR educat* OR counsel* OR	ECA	2010-2013	0/0

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
	intervention* OR treatment*) 6 nutriti* NEAR/1 (therap* OR educat* OR counsel* OR intervention*) 7 health NEAR/1 (therap* OR counsel* OR educat*) 8 intake* NEAR/3 (increas* OR decreas* OR reduc* OR rais* OR low* OR chang* OR restrict* OR high*) 9 consumption NEAR/3 (increas* OR decreas* OR reduc* OR rais* OR low* OR chang* OR restrict* OR high*) 10 diet* NEAR/3 chang* 11 lifestyle* NEAR/3 chang* 12 group NEAR/1 counsel* 13 health NEAR/1 behav* 14 behav* NEAR/1 intervention* 15 (fat OR fats OR cholesterol) NEAR/3 (decreas* OR reduc* OR low* OR chang* OR restrict*) 16 'mediterranean diet'/exp 17 'lipid diet'/exp 18 'fat intake'/exp 19 'feeding behavior'/de 20 lipid* NEAR/3 (low* OR reduc* OR modifi*) 21 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15) 22 (#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20) 23 'diet therapy'/exp 24 (#21 AND #22) 25 (#23 OR #24) 26 'child'/exp NOT 'adult'/exp 27 (#25 NOT #26) 28 randomized AND controlled AND trial 29 (#27 AND #28) 30 limit AND #29 AND yr=2010 AND -current AND [humans]/lim			

## Referencias

1. Rees K, Dyakova M, Ward K, et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. Cochrane Database Syst Rev. 2013;CD002128.
2. Department of Health. Choosing health: making healthier choices easier. London: Department of Health [internet]. 2004. [citado 2014 ene. 28]. Disponible en: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/>
3. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. BMJ. 2005;330:991.
4. Knoops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA. 2004;292:1433-9.

5. World Health Organization. WHO Media center. Cardiovascular diseases (CVDs) [internet]. 2011. [citado 2014 ene. 28]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
6. Briel M, Ferreira-González I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*. 2009;338:b92.
7. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:198-211.
8. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-72.
9. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:316-22.
10. Rubins HB. Cholesterol in patients with coronary heart disease: how low should we go? *J Gen Intern Med*. 1995;10:464-71.
11. Walsh JM, Grady D. Treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA*. 1995;274:1152-8.
12. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, et al. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119:1093-100.
13. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Córdoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:1348-51.
14. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009;302:627-37.
15. Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.
16. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:63-8.
17. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev*. 2008;9:582-93.
18. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1493-514.
19. Azadbakht L, Fard NRP, Karimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34:55-7.
20. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, et al. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet alone and in combination with exercise and caloric restriction on insulin sensitivity and lipids. *Hypertension*. 2010;55:1199-205.

21. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess.* 2004;8:iii-iv, 1-182.
22. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD002137.
23. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534, 906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1299-313.
24. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, et al. Effects of dietary approaches to stop hypertension (DASH) -style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases--incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition.* 2013;29:611-8.
25. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, et al. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1281-98.
26. Smart NA, Marshall BJ, Daley M, et al. Low-fat diets for acquired hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD007957.
27. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med.* 2011;124:841-51
28. Robbins CL, Dietz PM, Bombard J, et al. Lifestyle interventions for hypertension and dyslipidemia among women of reproductive age. *Prev Chronic Dis.* 2011;8:A123.
29. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279-90.
30. Richard C, Couture P, Desroches S, et al. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on cardiovascular risk factors in men with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:628-35.
31. De Lorgeril M, Salen P, Martin J, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction : final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-85.
32. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:80-9.
33. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet.* 1994;343:1454-9.
34. Bray G, Lovejoy J, Most-Windhauser M, et al. A 9-mo randomized clinical trial comparing fat-substituted and fat-reduced diets in healthy obese men: the Ole Study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:928-34.

35. Dayton S, Pearce M, Hashimoto S, et al. A controlled clinical trial of a diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation*. 1969;15 ( (I, Suppl 2) :II) :1-63.
36. Van het Hoff K, Weststrate J, Van-den B, et al. A long-term study on the effect of spontaneous consumption of reduced fat products as part of a normal diet on indicators of health. *Int J Food Sci Nutr*. 1997;48:19-29.
37. Simon M, Heilbrun L, Boomer A, et al. A randomised trial of a low-fat dietary intervention in women at high risk for breast cancer. *Nutr Cancer*. 1997;27:136-42.
38. Saris W, Astrup A, Prentice A, et al. A Randomized controlled trial of changes in dietary carbohydrate/fat ratio and simple vs complex carbohydrates on body weight and blood lipids: the CARMEN study. *Int J Obes*. 2000;24:1310-8.
39. McKeown-Eyssen G, Bright S, Bruce W, et al. A randomized trial of a low fat high fibre diet in the recurrence of colorectal polyps. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:525-36.
40. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, et al. Better dietary adherence and weight maintenance achieved by a long-term moderate fat diet. *Br J Nutr*. 2007;97:399-404.
41. Hebert J, Ebbeling C, Olendzki B, et al. Change in women's diet and body mass following intensive intervention for early-stage breast cancer. *J Am Diet Assoc*. 2001;101:421-31.
42. McAuley K, Hopkins C, Smith K, et al. Comparison of a high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia*. 2005;48:8-16.
43. Tuttle K, Shuler L, Packard D, et al. Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol*. 2008;101:1523-30.
44. Due A, Larsen T, Mu H, et al. Comparison of 3 ad libitum diets for weight-loss maintenance, risk of cardiovascular disease, and diabetes: a 6-mo randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1232-41.
45. Sacks F, Bray G, Carey V, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009;360:859-73.
46. MRC. Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet*. 1968;2:693-9.
47. Rose G, Thomson W, Williams R. Corn oil in treatment of ischaemic heart disease. *Br Med J*. 1965;1:1531-3.
48. Moy T, Yanek L, Raqueno J, et al. Dietary counseling for high blood cholesterol in families at risk of coronary disease. *Prev Cardiol*. 2001;4:158-64.
49. Chlebowski R, Blackburn G, Thomson C, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the women's intervention nutrition study. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1767-76.
50. Black H, Herd J, Goldberg L, et al. Effect of a low-fat diet on the incidence of actinic keratosis. *N Engl J Med*. 1994;330:1272-5.

51. Boyd N, McGuire V, Shannon P, et al. Effect of a low-fat high-carbohydrate diet on symptoms of cyclical mastopathy. *Lancet*. 1988;2:128-32.
52. Hjerkin E, Abdelnoor M, Breivik L, et al. Effect of diet or very long chain omega-3 fatty acids on progression of atherosclerosis, evaluated by carotid plaques, intima-media thickness and by pulse wave propagation in elderly men with hypercholesterolaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:325-33.
53. Sondergaard E, Moller J, Egstrup K. Effect of dietary intervention and lipid-lowering treatment on brachial vasoreactivity in patients with ischemic heart disease and hypercholesterolemia. *Am Heart J*. 2003;145:E19.
54. Strychar I, Cohn J, Renier G, et al. Effects of a diet higher in carbohydrate/lower in fat versus lower in carbohydrate/higher in monounsaturated fat on postmeal triglyceride concentrations and other cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1597-9.
55. Burr M, Fehily A, Gilbert J, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.
56. Appel L, Champagne C, Harsha D, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003;289:2083-93.
57. Watts G, Lewis B, Brunt J, et al. Effects on coronary artery disease of lipidlowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet*. 1992;339:563-9.
58. Anderson J, Garrity T, Smith B. Follow-up on a clinical trial comparing the effects of two lipid lowering diets. *Atherosclerosis*. 1990;10:882.
59. Curzio J, Kennedy S, Elliott H, et al. Hypercholesterolaemia in treated hypertensives: a controlled trial of intensive dietary advice. *J Hypertens Suppl*. 1989;7:S254-5.
60. Pierce J, Natarajan L, Caan B, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA*. 2007;298:289-98.
61. Walden C, Retzlaff B, Buck B, et al. Lipoprotein lipid response to the National Cholesterol Education Program Step II diet by hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic women and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:375-82.
62. Rivellese A, Auletta P, Marotta G, et al. Long term metabolic effects of two dietary methods of treating hyperlipidaemia. *BMJ*. 1994;308:227-31.
63. Ley S, Metcalf P, Scragg R, et al. Long-term effects of a reduced fat diet intervention on cardiovascular disease risk factors in individuals with glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;63:103-12.
64. Poppitt S, Keogh G, Prentice A, et al. Long-term effects of ad libitum low-fat, high-carbohydrate diets on body weight and serum lipids in overweight subjects with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:11-20.

65. Dullaart R, Beusekamp B, Meijer S, et al. Long-term effects of linoleic-acid-enriched diet on albuminuria and lipid levels in type 1 (insulindependent) diabetic patients with elevated urinary albumin excretion. *Diabetologia*. 1992;35:165-72.
66. Seppelt B, Weststrate J, Reinert A, et al. Long-term effects of nutrition with fatreduced foods on energy consumption and body weight [Langzeiteffekte einer Ernährung mit fettreduzierten Lebensmitteln auf die Energieaufnahme und das Körpergewicht]. *Z Ernährungswiss*. 1996;35:369-77.
67. Boyd N, Martin L, Beaton M, et al. Long-term effects of participation in a randomized trial of a low-fat, high-carbohydrate diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:217-22.
68. Sarkkinen E. Long-term feasibility and effects of three different fat-modified diets in free-living hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*. 1994;105:9-23.
69. Woodhill J, Palmer A, Leelarthae-pin B, et al. Low fat, low cholesterol diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Adv Exp Med Biol*. 1978;109:317-30.
70. Ball K, Hanington E, McAllen P. Low-fat diet in myocardial infarction: A controlled trial. *Lancet*. 1965;2:501-4.
71. Howard B, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:655-66.
72. Djuric Z, Poore K, Depper J, et al. Methods to increase fruit and vegetable intake with and without a decrease in fat intake: compliance and effects on body weight in the Nutrition and Breast Health Study. *Nutr Cancer*. 2002;43:141-51.
73. Hockaday T, Hockaday J, Mann J, et al. Prospective comparison of modified fat-high-carbohydrate with standard low-carbohydrate dietary advice in the treatment of diabetes: one year follow-up study. *Br J Nutr*. 1978;39:357-62.
74. Frantz JJ, Dawson E, Ashman P, et al. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis*. 1989;9:129-35.
75. Frenkiel P, Lee D, Cohen H, et al. The effect of diet on bile acid kinetics and biliary lipid secretion in gallstone patients treated with ursodeoxycholic acid. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:239-50.
76. Leren P. The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction. A controlled clinical trial. *Acta Medica Scand Suppl*. 1966;466:1-92.
77. Castagnetta L, Granata O, Cusimano R, et al. The Mediet Project. *Ann New York Acad Sci*. 2002;963:282-9.
78. The national diet-heart study final report. *Circulation*. 1968;37:1-428.
79. Schatzkin A, Lanza E, Freedman L, et al. The polyp prevention trial I: rationale, design, recruitment, and baseline participant characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:375-83.
80. Houtsmuller A, Zahn K, Henkes H. Unsaturated fats and progression of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 1979;48:363-71.
81. Lean M, Han T, Prvan T, et al. Weight loss with high and low carbohydrate 1200 kcal diets in free living women. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51:243-8.

82. Papadaki A, Scott J. Follow-up of a web-based tailored intervention promoting the Mediterranean diet in Scotland. *Patient Educ Couns*. 2008;73:256-63.
83. Álvarez-León E, Henríquez P, Serra-Majem L. Mediterranean diet and metabolic syndrome: a cross-sectional study in the Canary Islands. *Public Health Nutr*. 2006;9:1089-98.
84. Ambring A, Friberg P, Axelsen M. Effects of a Mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects. *Clin Sci (London, Engl 1979)*. 2004;106:519-25.
85. Athyros V, Kakafika A, Papageorgiou A. Effect of a plant stanol ester-containing spread, placebo spread, or Mediterranean diet on estimated cardiovascular risk and lipid, inflammatory and haemostatic factors. *Nutr Metab cardiovascular Dis NMCD*. 2010;21:213-21.
86. Babio N, Bullo M, Basora J. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab cardiovascular Dis NMCD*. 2009;19:563-70.
87. Bach-Faig A, Geleva D, Carrasco J, et al. Evaluating associations between Mediterranean diet adherence indexes and biomarkers of diet and disease. *Public Health Nutr*. 2006;9:1110-7.
88. Bellido C, López-Miranda J, Pérez-Martínez P. The Mediterranean and CHO diets decrease VCAM-1 and E-selectin expression induced by modified low-density lipoprotein in HUVECs. *Nutr Metab cardiovascular Dis NMCD*. 2006;16:524-30.
89. Bos M, de Vries J, Feskens E. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab cardiovascular Dis NMCD*. 2010;20:591-8.
90. Bravo-Herrera M, López-Miranda J, Marin C. Tissue factor expression is decreased in monocytes obtained from blood during Mediterranean or high carbohydrate diets. *Nutr Metab cardiovascular Dis NMCD*. 2004;14:128-32.
91. Buscemi S, Verga S, Tranchina M, et al. Effects of hypocaloric very-low-carbohydrate diet vs. Mediterranean diet on endothelial function in obese women. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:339-47.
92. Castro P, Miranda J, Gómez P. Comparison of an oleic acid enriched-diet vs NCEP-I diet on LDL susceptibility to oxidative modifications. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:61-7.
93. Chrysohoou C, Panagiotakos D, Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:152-8.
94. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454-9.
95. Di Giuseppe R, Bonanni A, Olivieri M. Adherence to Mediterranean diet and anthropometric and metabolic parameters in an observational study in the "Alto Molise" region: the MOLI-SAL project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:415-21. *Nutr Metab Cardiovascular Dis NMCD*. 2008;18:415-21.
96. Doupis J, Dimosthenopoulos C, Diamanti K, et al. Metabolic syndrome and Mediterranean dietary pattern in a sample of young, male, Greek navy recruits. *Nutr Metab cardiovascular Dis NMCD*. 2009;19:e7-8.

97. Elhayany A, Lustman A, Abel R, et al. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;12:204-9.
98. Esposito K, Maiorino M, Ciotola M. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:306-14.
99. Esposito K, Maiorino M, Di Palo C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med a J Br Diabet Assoc.* 2009;26:900-7.
100. Esposito K, Marfella R, Ciotola M. Effect of a Mediterraneanstyle diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292:1440-6.
101. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003;289:1799-804.
102. Estruch R, Martínez-González M, Corella D. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.
103. Fernández de la Puebla RA, Fuentes F, Pérez-Martínez P. A reduction in dietary saturated fat decreases body fat content in overweight, hypercholesterolemic males. *Nutr Metab cardiovascular Dis NMCD.* 2003;13:273-7.
104. Fuentes F, López-Miranda J, Sánchez E. Mediterranean and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med.* 2001;19:1115-9.
105. Gerhard G, Ahmann A, Meeuws K, et al. Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Nutr.* 2004;80:668-73.
106. Gómez P, Fernández de la Puebla RA, Castro P. [Effect of the Mediterranean diet on fasting concentrations of activated factor VII in healthy persons]. *Rev española Cardiol.* 2005;58:285-9.
107. Jula A, Marniemi J, Huupponen R, et al. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;287:598-605.
108. Lindeberg S, Jonsson T, Granfeldt Y. A Palaeolithic diet improves glucose tolerance more than a Mediterranean-like diet in individuals with ischaemic heart disease. *Diabetología.* 2007;50:1795-807.
109. Mantzoros C, Williams C, Manson J, et al. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:328-35.
110. McManus K, Antinoro L, Sacks F. A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults. *Int J Obes.* 2001;25:1503-11.

111. Michalsen A, Lehmann, Pithan C. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:478-85.
112. Nuñez-Córdoba J, Valencia-Serrano F, Toledo E, et al. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:339-46.
113. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J.* 2004;147:106-12.
114. Panagiotakos D, Tzima N, Pitsavos C. The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homeostasis: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr.* 2007;26:32-8.
115. Paniagua J, de la Sacristana A, Sánchez E. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr.* 2007;26:434-44.
116. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos M. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetología.* 2001;44:2038-43.
117. Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Blanco-Colio L. The chronic intake of a Mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Atherosclerosis.* 2007;194:141-6.
118. Piers L, Walker K, Stoney R, et al. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. *Br J Nutr.* 2003;90:717-27.
119. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, et al. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1012-8.
120. Rallidis L, Lekakis J, Kolomvotsou A. Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:263-8.
121. Rodríguez-Villar C, Pérez-Heras A, Mercade I, et al. Comparison of a high-carbohydrate and a high-monounsaturated fat, olive oil-rich diet on the susceptibility of LDL to oxidative modification in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21:142-9.
122. Romaguera D, Norat T, Mouw T. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr.* 2009;139:1728-37.
123. Rumawas M, Meigs J, Dwyer J, et al. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1608-14.
124. Salas-Salvado J, Fernández-Ballart J, Ros E. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med.* 2008;168:2449-58.

125. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359:229-41.
126. Singh N, Graves J, Taylor P, et al. Effects of a "healthy" diet and of acute and long-term vitamin C on vascular function in healthy older subjects. *Cardiovasc Res.* 2002;56:118-25.
127. Toobert D, Glasgow R, Strycker L. Biologic and qualityof- life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2003;26:2288-93.
128. Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sánchez-Villegas A, et al. Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care.* 2007;30:2957-9.
129. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos D. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study. *Lipids Health Dis.* 2007;6:22.
130. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-months intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:964-71.
131. Barzi F, Woodward M, Marfisi R, et al. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:604-11.
132. Levitan E, Wolk A, Mittleman M. Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. *Am J Cardiol.* 2009;104:1416-20.
133. Fung T, Chiuve S, McCullough M, et al. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med.* 2008;168:713-20.
134. Folsom A, Parker E, Harnack L. Degree of concordance with DASH diet guidelines and incidence of hypertension and fatal cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2007;20:225-32.
135. Agnoli C, Krogh V, Grioni S, et al. A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large italian cohort. *J Nutr.* 2011;141:1552-8.
136. Levitan E, Wolk A, Mittleman M. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch Intern Med.* 2009;169:851-7.
137. Fitzgerald K, Chiuve S, Buring J, et al. Comparison of associations of adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) -style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH.* 2011;10:189-98.
138. Ammerman A, Keyserling T, Atwood J, et al. A randomized controlled trial of a public health nurse directed treatment program for rural patients with high blood cholesterol. *Prev Med.* 2003;36:340-51.
139. Anderson J, Garrity T, Wood C, et al. Prospective, randomized, controlled comparison of the effects of low-fat and low-fat plus highfiber diets on serum lipid concentrations. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:887-94.

140. Anderssen S, Carroll S, Urdal P, et al. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sport*. 2007;17:687-95.
141. Baron J, Gleason R, Crowe B, et al. Preliminary trial of the effect of general practice based nutritional advice. *Br J Gen Pract*. 1990;40:137-41.
142. Beckmann S, Os I, Kjeldsen S, et al. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens*. 1995;8:704-11.
143. Beresford S, Johnson K, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006;295:643-54.
144. Beresford S, Curry S, Kristal A, et al. A dietary intervention in primary care practice: the eating patterns study. *Am J Public Health*. 1997;87:610-6.
145. Bloemberg B, Kromhout D, Goddijn H, et al. The impact of the guidelines for a healthy diet of the Netherlands Nutrition Council on total and high density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic free-living men. *Am J Epidemiol*. 1991;134:39-48.
146. Blumenthal J, Babyak M, Hinderliter A, et al. Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med*. 2010;170:126-35.
147. Bowen D, Beresford S, Christensen C, et al. Effects of a multilevel dietary intervention in religious organizations. *Am J Heal Promot*. 2009;24:15-22.
148. Brekke H, Jansson P, Lenner R. Long-term (1- and 2-year) effects of lifestyle intervention in type 2 diabetes relatives. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:225-34.
149. Buller D, Morrill C, Taren D, et al. Randomized trial testing the effect of peer education at increasing fruit and vegetable intake. *J Natl Cancer Institute*. 1999;91:1491-500.
150. Cheng C, Graziani C, Diamond J. Cholesterol-lowering effect of the Food for Heart Nutrition Education Program. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:1868-72.
151. Coates R, Bowen D, Kristal A, et al. The women's health trial feasibility study in minority populations: changes in dietary intakes. *Am J Epidemiol*. 1999;149:1104-12.
152. Cox R, González-Vigilar MCRV, Novascone M, et al. Impact of cancer intervention on diet related cardiovascular disease risks of white and African-American EFNEP clients. *J Nutr Educ*. 1996;28:209-18.
153. Djuric Z, Ren J, Mekhovich O, et al. Effects of high fruit-vegetable and/or low-fat intervention on plasma micronutrient levels. *J Am Coll Nutr*. 2006;25:178-87.
154. Elder J, Ayala G, Campbell N, et al. Long-term effects of a communication intervention for Spanish-dominant Latinas. *Am J Prev Med*. 2006;31:159-66.

155. Fuemmeler B, Masse L, Yaroch A, et al. Psychosocial mediation of fruit and vegetable consumption in the body and soul effectiveness trial. *Heal Psychol Off J Div Heal Psychol Am Psychol Assoc.* 2006;25:474-83.
156. Gann P, Chatterton R, Gapstur S, et al. The effects of a low-fat/high-fiber diet on sex hormone levels and menstrual cycling in premenopausal women: a 12-month randomized trial (the diet and hormone study). *Cancer.* 2003;98:1870-9.
157. Havas S, Anliker J, Damron D, et al. Final results of the Maryland WIC 5-a-day promotion program. *Am J Public Health.* 1998;88:1161-7.
158. Hellenius M, de Faire U, Berglund B, et al. Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular disease. Results from a randomised controlled study in men with slightly to moderately raised cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1993;103:81-91.
159. Henderson M, Kushi L, Thompson D, et al. Feasibility of a randomized trial of a low-fat diet for the prevention of breast cancer: dietary compliance in the Women's Health Trial Vanguard Study. *Prev Med (Baltim).* 1990;19:115-33.
160. John J, Ziebland S, Yudkin P, et al. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1969-74.
161. Keyserling T, Ammerman A, Davis C, et al. A randomized controlled trial of a physician-directed treatment program for low-income patients with high blood cholesterol: The Southeast Cholesterol Project. *Arch Fam Med.* 1997;6:135-45.
162. Koopman H, Spreeuwenberg C, Westerman R, et al. Dietary treatment of patients with mild to moderate hypertension in a general practice: a pilot intervention study (1). The first three months. *J Hum Hypertens.* 1990;4:368-71.
163. Kristal A, Curry S, Shattuck A, et al. A randomized trial of a tailored, self-help dietary intervention: The Puget Sound Eating Patterns Study. *Prev Med (Baltim).* 2000;31:380-9.
164. Lanza E, Schatzkin A, Daston C, et al. Implementation of a 4-y, highfiber, high-fruit-and-vegetable, low-fat dietary intervention: results of dietary changes in the Polyp Prevention Trial. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:387-401.
165. Little P, Kelly J, Barnett J, et al. Randomised controlled factorial trial of dietary advice for patients with a single high blood pressure reading in primary care. *BMJ.* 2004;328:1054.
166. Lutz S, Ammerman A, Atwood J, et al. Innovative newsletter interventions improve fruit and vegetable consumption in healthy adults. *J Am Diet Assoc.* 1999;99:705-9.
167. Maskarinec G, Chan C, Meng L, et al. Exploring the feasibility and effects of a high-fruit and-vegetable diet in healthy women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:919-24.
168. Neil H, Roe L, Godlee R, et al. Randomised trial of lipid lowering dietary advice in general practice:the effects on serum lipids, lipoproteins, and antioxidants. *BMJ.* 1995;310:569-73.

169. Riddell L, Chisholm A, Williams S, et al. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1448-54.
170. Rock C, Moskowitz A, Huizar B, et al. High vegetable and fruit diet intervention in premenopausal women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Diet Assoc.* 2001;101:1167-74.
171. Sacerdote C, Fiorini L, Rosato R, et al. Randomized controlled trial: Effect of nutritional counselling in general practice. *Int J Epidemiol.* 2006;35:409-15.
172. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al. The Polyp Prevention Trial Study Group: Lack of effect of a low-fat, high fibre diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2000;342:1149-55.
173. Silman A, Mitchell P, Locke C, et al. Evaluation of the effectiveness of a low sodium diet in the treatment of mild to moderate hypertension. *Lancet.* 1983;28:1179-82.
174. Smith-Warner S, Elmer P, Tharp T, et al. Increasing vegetable and fruit intake: Randomized intervention and monitoring in an at-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:307-17.
175. Sorensen G, Stoddard A, Peterson K, et al. Increasing fruit and vegetable consumption through worksites and families in the Treatwell 5-a-day study. *Am J Public Health.* 1999;89:54-60.
176. Stevens V, Glasgow R, Toobert D, et al. One-year results from a brief, computer-assisted intervention to decrease consumption of fat and increase consumption of fruits and vegetables. *Prev Med (Baltim).* 2003;36:594-600.
177. Takahashi Y, Sasaki S, Okubo S, et al. Blood pressure change in a free-living population-based dietary modification study in Japan. *J Hypertens.* 2006;24:451-8.
178. Tilley B, Glanz K, Kristal A, et al. Nutrition intervention for high-risk auto workers: results of the Next Step Trial. *Prev Med (Baltim).* 1999;28:284-92.
179. Van der Veen J, Bakx C, van den Hoogen H, et al. Stage-matched nutrition guidance for patients at elevated risk for cardiovascular disease: a randomized intervention study in family practice. *J Fam Pract.* 2002;51:751-8.
180. Whelton P, Appel L, Charleston J, et al. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The trials of hypertension prevention phase II. *Arch Intern Med.* 1997;157:657-67.
181. Whelton P, Kumanyika S, Cook N, et al. Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: results from phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. Trials of hypertension prevention collaborative research group. *Am J Clin Nutr.* 1997;65 (2 suppl):652s-60s.
182. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2013 Nov 12. [Epub ahead of print].

### 3. Diagnóstico-Estrategia de tamizaje

#### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Ángel Alberto García Peña, Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Álvaro Ruiz Morales, Daniel Fernández Ávila, Angélica Higuera Moreno.

### 3. Formulación del problema

#### 3.1. Pregunta clínica

En población adulta en Colombia, ¿cuál es la estrategia más adecuada de tamización de dislipidemia (medición del perfil lipídico completo comparado con medición de colesterol total) ?

#### 3.2. Fundamentación

Los estudios epidemiológicos han demostrado que las fracciones lipídicas están relacionadas con aumento del riesgo cardiovascular en el caso de los triglicéridos y del cLDL, y con reducción del riesgo en el caso del cHDL. La medición de esas fracciones en sangre tiene como objetivo detectar alteraciones que puedan modificarse para evitar eventos cardiovasculares.

Es necesario tener claridad sobre cómo se debe hacer la evaluación de lípidos, en busca de combinar la mejor efectividad en términos de obtener resultados completos y confiables, y las mejores condiciones económicas y logísticas.

La decisión de cómo hacer la evaluación de las fracciones lipídicas debe tener en cuenta factores que dependen del paciente, como edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes familiares y personales de dislipidemias, enfermedades presentes, consumo de medicamentos y hábitos nutricionales. Adicionalmente, deben tenerse en cuenta condiciones específicas para la toma de la muestra, como preparación y ayuno; las características operativas de las diferentes pruebas, viabilidad, logística para el manejo de la muestra, costos y aceptabilidad de las diferentes estrategias (1, 2).

Las pruebas para medición de fracciones lipídicas más utilizadas son la medición de colesterol total (CT); colesterol en LDL (cLDL, colesterol en lipoproteínas de baja densidad), que puede medirse de manera directa o calculada; colesterol en VLDL (cVLDL, colesterol en lipoproteínas de muy baja densidad); triglicéridos; colesterol en HDL (cHDL, colesterol en lipoproteínas de alta densidad). Adicionalmente, se hacen relaciones entre CT y cHDL (llamado índice de Quetelet o *índice arterial*),

entre cLDL y cHDL (índice arterial modificado), y colesterol no HDL. Para la evaluación del perfil lipídico, la recomendación más común ha sido la de medición de CT, triglicéridos y cHDL, y el cálculo de cLDL, mediante la fórmula de Friedewald, como se encuentra en varias guías de práctica clínica (3-5).

### 3.3. Protocolo de revisión de la literatura

<b>Alcance y objetivo de la recomendación</b>	
Objetivo de la recomendación	Determinar cuál es la estrategia más adecuada para la tamización de dislipidemia en la población adulta colombiana.
Aspecto clínico	Pruebas diagnósticas (diagnóstico).
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados con el ámbito asistencial, con prevención primordial y primaria, o atención de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención, así como con pacientes con diagnóstico establecido o riesgo cardiovascular aumentado.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, que necesitan tamización, y aquellos con diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	Medición de colesterol total (CT), relación colesterol total y HDL (lipoproteínas de alta densidad), CT/HDL, relación entre lipoproteínas de baja densidad (LDL) y HDL, LDL/HDL, o la medición de CT, LDL (directo o calculado), HDL y triglicéridos (TG).
Desenlaces críticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad diagnóstica (verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos).</li> <li>• Rendimiento diagnóstico. Capacidad para encontrar las diferentes alteraciones potenciales en los valores de lípidos.</li> <li>• Diagnóstico de dislipidemias específicas, que permita evaluación de riesgo e intervenciones, con el fin de reducir el riesgo de desenlaces.</li> <li>• Reducción de mortalidad.</li> <li>• Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (Angina, IAM, ACV).</li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica</b>	
<p>El proceso de búsqueda, evaluación de calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica desarrolladas hasta el momento para dislipidemias (véase anexo: búsqueda y evaluación de GPC), concluyó que todas las guías identificadas tenían deficiencias metodológicas, por lo que no se incluyeron para la adopción de la evidencia. Las guías evaluadas generan recomendaciones mediante consenso de expertos y grupos de trabajo en lo referente al proceso de tamización de dislipidemias en población adulta. Se consideró que esas guías tienen amplia aceptación en Colombia, por lo que la información será utilizada, como evidencia indirecta, en caso de que sea requerido para un consenso de expertos.</p>	

<b>Búsqueda</b>	<p>Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de novo, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicadas desde enero de 2008 hasta junio de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (Medline, Cochrane, CRD Database). Se encontró solamente una revisión sistemática de la literatura que abordara este tema en población norteamericana y no se identificaron metaanálisis (tabla 1).</p> <p>De igual forma, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios (PubMed, Embase) y de literatura gris, sin que se obtuviera información relevante (tabla 1). Posteriormente, se realizó una actualización de la evidencia, mediante la búsqueda sistemática de artículos primarios, a partir de la última fecha de actualización de la literatura de los artículos fuente, utilizando las bases de datos de PubMed y Embase. En este proceso, en revisión hasta junio de 2013, no se identificaron publicaciones nuevas relevantes.</p>
<b>Criterios de inclusión y de exclusión</b>	<p><i>Inclusión</i></p> <p>Población: colombianos mayores de 18 años. Exposición: estrategias de tamización. Desenlaces: capacidad diagnóstica (verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos), mortalidad, disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (Angina, IAM, ACV). Idioma: publicaciones en inglés o español. Tipos de estudio: estudios de pruebas diagnósticas, meta-análisis o revisiones sistemáticas de la literatura, estudios primarios de cohortes.</p> <p><i>Exclusión</i></p> <p>Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica, VIH; estudios de dislipidemias familiares; estudios en población pediátrica.</p>
<b>Selección de estudios</b>	<p>Se seleccionó una referencia para apreciar (2) . El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada "+", de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica.</p>
<b>Listado de estudios incluidos y excluidos</b>	<p>Incluidos</p> <p>(2) . "+"</p>

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: pregunta (3)**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado de seleccionados/encontrados
CRD database	"Mass Screening" [Mesh] AND "Lipids" [Mesh] "Hyperlipidemias" [Mesh] AND mass screening.	Revisiones sistemáticas	2008 a junio de 2013	0/2 0/1
The Cochrane library	"Mass Screening" [Mesh] AND "Lipids" [Mesh] "Hyperlipidemias" [Mesh] AND mass screening.	Revisiones sistemáticas	2008 a junio de 2013	0/0 0/0
PubMed	"Mass Screening" [Mesh] AND "Lipids" [Mesh] AND (Review[ptyp]. "Hyperlipidemias" [Mesh] AND "Hyperlipidemia, Combined, 1" [Supplementary Concept] OR "Hyperlipidemia, Combined, 2" [Supplementary Concept] "Hyperlipidemias" [Mesh] AND mass screening.	Revisiones sistemáticas	2008 a junio de 2013	1/39 0/0 0/12

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado de seleccionados/encontrados
PubMed	"Mass Screening" [Mesh] AND "Lipids" [Mesh] "Hyperlipidemias" [Mesh] AND mass screening.	Estudios primarios	2008 a junio de 2013	0/336 0/154
EMBASE	'screening'/exp AND 'lipid'/exp/mj AND 'laboratory'/exp/mj	Sin límites	2008 a junio de 2013	0/6

### 3.4. Resumen de hallazgos

Se procedió a evaluar el único artículo seleccionado: "Screening for Lipid Disorders in Adults: Selective Update of 2001. U. S. Preventive Services Task Force Review", en su publicación del 2001 y su actualización en 2008, en el que se evalúan cuatro diferentes estrategias de abordaje en el proceso de tamizaje de dislipidemias: CT, CT/HDL, LDL/HDL, CT + HDL y CT cálculo del puntaje de Framingham, en términos de confiabilidad, precisión, aceptabilidad por parte de los pacientes y facilidad para su realización. Para esta evaluación se utilizó la evidencia contenida en el artículo de Grover, 1995 (6), que evaluó diferentes estrategias de tamización: CT, TG, HDL, LDL, CT/HDL, LDL/HDL, TG/HDL, y la adición de un modelo de riesgo basado en los datos de la cohorte de Framingham, en una población de 36. 78 individuos sin enfermedad cardiovascular sintomática, entre 35 y 74 años de edad, que fueron seleccionados de forma aleatoria de una cohorte de LRC (Lipid Reserch Clinic Program Prevalence and Follow-up Study), con un seguimiento promedio de 12, 2 años.

Se evaluó la capacidad discriminatoria de cada una de las estrategias propuestas mediante el análisis del área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC, por sus siglas del inglés Receiver Operating Characteristics), en la que un resultado de 1, 0 determina una prueba perfecta, con capacidad discriminatoria, y resultados cercanos a 0, 5 implicarían una probabilidad aleatoria de discriminación, similar a lanzar una moneda al aire. El estudio evaluó también sensibilidad (S) y especificidad (E).

Los resultados para la medición de forma individual de cada una de las fracciones lipídicas es relativamente baja (tabla 2) : TG 0, 64+/- 0, 04 S 0, 45 E 0, 76, HDL 0, 66 +/- 0, 03 S 0, 48 E 0, 74, LDL o CT 0, 68 +/- 0, 03 S 0, 47 E 0, 76; se observa ligera mejoría mediante el uso de relaciones combinadas: CT/HDL 0, 72+/- 0, 04 S 0, 58 E 0, 76, LDL/HDL 0, 72+/- 0, 03 S 0, 57 E 0, 76, TG/HDL 0, 65+/- 0, 04 S 0, 45 E 0, 75, el patrón de oro para realizar el análisis era la presencia de infarto agudo del miocardio a diez años.

**Tabla 2. Rendimiento diagnóstico de fracciones lipídicas y combinaciones con evaluaciones de riesgo cardiovascular. Patrón de oro: desarrollo de IAM a diez años**

Fracción lipídica	ROC	Desviación estándar	Sensibilidad	Especificidad
Triglicéridos	0,64	+/- 0,04	0,45	0,76
HDL	0,66	+/- 0,03	0,48	0,74
LDL o CT	0,68	+/- 0,03	0,47	0,76
CT/HDL	0,72	+/- 0,04	0,58	0,76
LDL/HDL	0,72	+/-0,03	0,57	0,76
TG/HDL	0,65	+/-0,04	0,45	0,75
NCEP I	0,72	+/-0,03	0,44	0,83
NCEP II	0,74	+/-0,03	0,45	0,86
CCCC	0,70	+/-0,03	0,44	0,79
CT y el modelo de riesgo basado en los datos de la cohorte de Framingham	0,85	+/-0,02	0,70	0,82

Cuando se evaluaron las áreas bajo la curva en adición a los modelos propuestos por las directrices del National Cholesterol Education Program (NCEP), en su primera y segunda publicación, y por el Canadian Consensus Conference on Cholesterol (CCCC), se observa una ligera mejoría de la capacidad discriminatoria respectivamente: 0,72+/-0,03 S 0,44 E 0,83, 0,74+/-0,03 S 0,45 E 0,86, 0,70+/-0,03 S 0,44 E 0,79. Sin embargo, la mejor capacidad discriminatoria se encontró cuando se utilizó CT y el modelo de riesgo basado en los datos de la cohorte de Framingham, alcanzando 0,85+/-0,02 S 0,70 E 0,82, la cual tuvo un mejor desempeño cuando se comparó con las estrategias mencionadas previamente ( $p = 0,03$ ). Sin embargo, es importante resaltar que dichos cálculos fueron realizados con las recomendaciones de las guías de manejo de dislipidemia vigentes en ese momento (1990-1996), los niveles de corte para colesterol total fueron de 201 mg/dL o 5,2 mmol/L; estas mediciones no se han reproducido en otras poblaciones con características demográficas diferentes, ni ajustado a las recomendaciones actuales, dado que para el momento histórico del desarrollo de este artículo era limitado el uso de modelos y estrategias para el tratamiento de dislipidemia según los valores de cLDL.

Adicionalmente, este tipo de cálculos confiere mayor probabilidad de errores en la clasificación, que según los grupos de edad, perfil de riesgo y valores de colesterol, podrían ir desde un 5 hasta un 26% de falsos positivos; no se evaluó la capacidad discriminatoria de CT, HDL, TG y cálculo de LDL en conjunto, estrategia que actualmente permite la detección de los diferentes tipos de dislipidemia y su adecuada clasificación.

Considerando que la evidencia descrita en esta revisión es limitada, se procedió a evaluar las recomendaciones dadas por grupos de expertos en las guías de manejo de dislipidemia encontradas en los últimos cinco años (anexo 1); se resaltan las recomendaciones dadas por diferentes grupos de expertos y sociedades científicas desde el 2010, en las que, de forma general, se destaca la importancia

de realizar la medición de CT, TG, HDL y cálculo de LDL mediante la fórmula de Friedewald cuando el valor de los TG es menor a 400 mg/dL, en combinación con el uso de puntuaciones de riesgo (Framingham, SCORE o Reynolds). Ello da como resultado una excelente capacidad diagnóstica, costos aceptables, buena aceptabilidad por parte de los pacientes y la disminución de los potenciales errores en la clasificación del perfil de riesgo e intervención subsiguiente.

#### **3.4.1. Nombre de la comparación, desenlace o subgrupo**

No aplica, considerando la falta de estudios que comparen las estrategias de tamizaje y evidencia soportada en grupos de expertos de diferentes sociedades científicas.

### **3.5. Calidad del conjunto de la evidencia**

La evidencia descrita sobre las diferentes estrategias de tamización en población adulta para dislipidemia es limitada, dados los pocos artículos existentes, basados en recomendaciones antiguas, que no se reprodujeron en otras poblaciones, ni se actualizaron a las estrategias y metas de manejo actuales. Por estas limitaciones, no fue posible realizar la evaluación del conjunto de la evidencia de acuerdo con las recomendaciones de la metodología GRADE.

Las guías de manejo de dislipidemia, evaluadas por el grupo desarrollador, con base en consenso y recomendación de expertos, describen y precisan la necesidad por parte del personal médico responsable de la atención de pacientes en riesgo de dislipidemia o con diagnóstico de dislipidemia de evaluar las fracciones lipídicas de forma completa (CT, HDL, TG y LDLc, por medio de la fórmula de Friedewald), con el fin de clasificar de forma adecuada el tipo de dislipidemia y usar de forma concomitante escalas de riesgo y predicción de eventos cardiovasculares, como el SCORE de Framingham, que se discutirá en secciones posteriores, para el adecuado enfoque y estratificación de los pacientes, conducentes a la selección de las estrategias de manejo para la condición particular de estos.

### **3.2. Formulación de las recomendaciones**

#### **3.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión**

Considerando la limitación de la evidencia clínica existente, se decidió basar la recomendación en un consenso de expertos, teniendo en cuenta la opinión de otros grupos de expertos temáticos internacionales y grupos desarrolladores de guías de prácticas clínicas para el manejo de dislipidemias en población adulta. La conclusión de este consenso fue que la estrategia de tamizaje que permite

establecer de forma adecuada el tipo de dislipidemia es la medición de las fracciones lipídicas (CT, HDL, TG y LDLc, mediante la fórmula de Friedewald), asociado con la evaluación de riesgo cardiovascular, por medio del uso de escalas de riesgo y predicción de eventos, dado que permiten obtener el mejor desempeño diagnóstico y probabilidad de detección de anormalidad de fracciones lipídicas, que permitirá al personal encargado de la atención de este grupo de pacientes establecer la mejor estrategia de manejo y seguimiento, según su perfil de riesgo y niveles de colesterol en sangre.

### 3.2.2. **Consideración de beneficios y riesgos**

Dentro de las consideraciones realizadas sobre los beneficios y potenciales riesgos de la estrategia propuestas, a continuación exponemos lo encontrado.

#### **Beneficios**

La estrategia seleccionada ofrece el mejor rendimiento y desempeño diagnóstico para la detección y adecuada clasificación de las dislipidemias en población adulta.

Permite establecer, según los niveles de las fracciones lipídicas y la puntuación del SCORE de Framingham, el perfil de riesgo del paciente, metas y objetivos del tratamiento de dislipidemia.

Disminuye la probabilidad de errores diagnósticos al disminuir las tasas de falsos positivos, con el uso de otras estrategias evaluadas.

La adecuada clasificación y evaluación de los pacientes disminuye el suministro inapropiado de tratamiento a personas sanas y el tratamiento subóptimo a personas con dislipidemia.

#### **Riesgos**

Los riesgos previsibles de la utilización de la estrategia de tamización propuesta son inherentes a la toma de la muestra de sangre (dolor, sangrado, hematoma en el sitio de la punción, infección, extracción de 10 cc de sangre), que son infrecuentes y esperados de la toma de cualquier muestra en sangre venosa periférica, lo cual, en comparación con la estrategia de tomar solo una de las fracciones que implica también la extracción de una muestra de sangre, no muestra diferencias significativas o especiales para su consideración.

### 3.2.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes

Se realizó un consenso de expertos en el que participó el grupo desarrollador y los expertos temáticos representantes de las universidades y las sociedades científicas. Durante esta reunión se obtuvo la participación activa de los representantes de los pacientes, quienes estuvieron de acuerdo con la estrategia de tamización propuesta.

### 3.2.4. Implicaciones sobre los recursos

En Colombia, la evaluación de fracciones lipídicas es relativamente baja en comparación con otros países; actualmente, los costos de realizar colesterol total y HDL (una de las prácticas más frecuentemente realizadas en nuestro país), en comparación con la medición adicional de TG y el cálculo de LDL mediante la fórmula de Friedewald, incrementan ligeramente los costos, pero en consideración con el grupo de expertos temáticos, los beneficios del adecuado diagnóstico, administración racional y dirigida del tratamiento farmacológico, y el adecuado establecimiento de metas u objetivos terapéuticos superan el costo incremental para nuestra población. Así mismo, se consideró en la reunión de expertos temáticos y grupo desarrollador de la guía que la utilización de apolipoproteínas especiales y otros estudios (genéticos, moleculares, subfracciones, etc) representan elevados costos y no deben realizarse de forma rutinaria; se deben reservar para el manejo por parte de personal especializado en esta área, grupos especiales de pacientes, consideraciones que salen del alcance de esta guía.

### 3.2.5. Recomendaciones

Para la tamización de dislipidemias en población adulta colombiana, se sugiere la medición en sangre venosa periférica de CT, HDL, TG y cálculo de LDL, mediante la fórmula de Friedewald, cuando el valor de los TG es menor a 400 mg/dL, o medición directa si el valor de los TG es mayor de 400 mg/dL.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

Se sugieren los siguientes intervalos de tiempo para realizar un nuevo perfil lipídico:

- Paciente con perfil lipídico normal: 2 años.
- Paciente bajo tratamiento farmacológico: realizar a las 8 semanas evaluación de adherencia al tratamiento y respuesta. Ver recomendación y flujograma de la pregunta No 13.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

#### **Puntos de buena práctica clínica**

- En relación con la toma de la muestra de sangre venosa periférica, se prefiere su realización una vez el paciente haya completado por lo menos 8 horas de ayuno, idealmente 12 horas, con el fin de disminuir la variabilidad de la medición de las fracciones lipídicas en sangre.
- ✓ Se propone desestimular el uso del colesterol total como indicador, así como desestimular la aparición de valores normales o de referencia en los reportes de laboratorio para esta medición.
- ✓ No es recomendable realizar de rutina la medición de lipoproteínas especiales o apolipoproteínas, las cuales deberán ser solicitadas en casos seleccionados por especialistas en el manejo de dislipidemias.

#### **3.2.6. Requisitos estructurales**

No se identificó ningún requisito estructural para la implementación de las recomendaciones sobre la tamización de dislipidemias.

#### **3.2.7. Vigencia de la recomendación**

La vigencia de las recomendaciones sobre la tamización de dislipidemias y la inclusión de nueva evidencia clínica o cambio en las recomendaciones se realizarán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

#### **3.2.8. Recomendaciones de investigación**

Se deberán generar líneas de investigación en temas relacionados con dislipidemia, sobre estrategias diagnósticas, probabilidades poblacionales de detección de dislipidemia y procesos de minimización de costos. En especial, se considera necesario realizar estudios en pruebas diagnósticas, con el fin de comparar diferentes estrategias de tamización (fracciones lipídicas aisladas, combinaciones), con el perfil lipídico completo como patrón de oro para el diagnóstico de dislipidemias en el adulto, en población colombiana, para evaluar la necesidad de mantener o modificar la recomendación descrita en esta guía de práctica clínica.

## Referencias

1. Bell D, Hooper AJ, Bender R, et al. Screening for lipid disorders. *Pathology*. 2001;44:115-21.
2. Carson S. Screening for lipid disorders in adults: selective update of 2001 US. Preventive Services Task Force Review [internet]. 2008 [citado: 2013 dic. 15]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK33496/>.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
5. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013;29:151-67.
6. Grover SA. Identifying adults at increased risk of coronary disease: how well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA*. 1995;274:801-6.

## 4. Diagnóstico-Inicio de tamizaje

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Ángel Alberto García Peña, Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Álvaro Ruiz Morales, Daniel Fernández Ávila, Angélica Higuera Moreno.

## 4. Formulación del problema

### 4.1. Pregunta clínica

En la población colombiana, ¿el inicio de tamización para dislipidemia a los 45 años, comparado con su realización antes de esta edad, disminuye el riesgo de mortalidad o de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?

### 4.2. Fundamentación

Existen diferentes estrategias propuestas para tamizar dislipidemias en la población adulta, fundamentadas en la amplia demostración, existente en la literatura, de que los niveles elevados de las fracciones lipídicas se relacionan con el aumento del riesgo cardiovascular en el caso de los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol LDL, y con reducción del riesgo en el caso del colesterol HDL. La medición de esas fracciones en la sangre tiene como objetivo detectar alteraciones que puedan modificarse para evitar eventos cardiovasculares y cerebrovasculares o la muerte. Sin embargo, existe una gran variabilidad en la práctica clínica sobre la realización de este proceso; sobre todo, durante la edad de inicio de tamización en la población general, así como en cuanto a las consideraciones especiales que se deben tener en poblaciones con algunas características o enfermedades que les confieren un riesgo aumentado para padecer dislipidemia o presentar eventos cardiovasculares.

Dentro de las consideraciones que deben tenerse en cuenta para la toma de decisiones sobre los límites de edad, y la estrategia de tamización, se encuentran la probabilidad de detectar anormalidades en las fracciones lipídicas, el riesgo del paciente de tener dislipidemia o de desarrollar eventos cardiovasculares, su posibilidad potencial de tratamiento, los costos y los riesgos de su realización para el sistema de salud y las decisiones de manejo para los pacientes derivadas de dichos resultados.

Se consideraron las recomendaciones sobre la solicitud de niveles de fracciones lipídicas expuestas en la sección anterior, así como de capacidad y de rendimiento diagnóstico de la estrategia (solicitud de colesterol total, triglicéridos y HDL, con cálculo de LDL según recomendaciones descritas en la pregunta número 3); además de ello, como hay una importante variabilidad de las estrategias en la práctica

clínica, y al no existir un concepto unánime sobre la edad de inicio de tamización de dislipidemia, se hizo una revisión de la literatura que permitiera evaluar la evidencia sobre la mejor estrategia disponible. A continuación se exponen el proceso de revisión y los hallazgos más relevantes.

### 4.3. Protocolo de revisión de la literatura

<b>Alcance y objetivo de la recomendación</b>	
Objetivo de la recomendación	Determinar si la estrategia de inicio de tamización para dislipidemia a los 45 años, comparada con su realización antes de esa edad, disminuye el riesgo de mortalidad o de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.
Aspecto clínico	Pruebas diagnósticas (diagnóstico).
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial con la prevención primordial y primaria, o con la atención de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención, así como con pacientes de diagnóstico establecido o con riesgo cardiovascular aumentado.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, que necesitan tamización para dislipidemia.
Alternativas identificadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hacer tamización antes de los 45 años de edad.</li> <li>• Hacer tamización después de los 45 años de edad.</li> </ul>
Desenlaces críticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad diagnóstica (verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos).</li> <li>• Rendimiento diagnóstico. Capacidad para encontrar las diferentes alteraciones potenciales en los valores de lípidos.</li> <li>• Diagnóstico de dislipidemias específicas, que permita evaluar el riesgo y las intervenciones, con el fin de reducir el riesgo de desenlaces.</li> <li>• Reducción de la mortalidad.</li> <li>• Disminución de los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM— o accidente cerebrovascular —ACV—).</li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<p><b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</b></p> <p>El proceso de búsqueda, evaluación de calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica desarrollado hasta el momento para dislipidemias (anexo: búsqueda y evaluación de GPC) permitió concluir que todas las guías identificadas tenían deficiencias metodológicas, por lo cual no se incluyeron para adopción de la evidencia. Las guías evaluadas generaban recomendaciones mediante el consenso de expertos y de grupos de trabajo en lo referente al proceso de tamización de dislipidemias en la población adulta. Se consideró que esas guías tienen amplia aceptación en Colombia, y por ello la información será utilizada como evidencia indirecta, en caso de que sea requerida para un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	<p>Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i>, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicadas desde enero de 2008 hasta junio de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database). Se encontró solamente una revisión sistemática de la literatura que aborda este tema en la población norteamericana, y no se identificaron metaanálisis que abordaran este tema. (tabla 1).</p> <p>De igual forma, se hizo una búsqueda sistemática de estudios primarios (PubMed, Embase) y de literatura gris, sin que se obtuviera información relevante (tabla 1).</p> <p>Posteriormente se actualizó la evidencia mediante la búsqueda sistemática de artículos primarios a partir de la última fecha de actualización de la literatura de los artículos fuente, utilizando las bases de datos de PubMed y Embase. En este proceso, en revisión hasta junio</p>

	de 2013, no se identificaron publicaciones nuevas relevantes.
Criterios de inclusión y de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: colombianos mayores de 18 años.</li> <li>○ Exposición: estrategias de tamización.</li> <li>○ Desenlaces: capacidad diagnóstica (verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos, falsos negativos). Mortalidad. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).</li> <li>○ Idioma: publicaciones en inglés o en español.</li> <li>○ Tipos de estudio: estudios de pruebas diagnósticas. Metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura. Estudios primarios de cohortes.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>○ Estudios de dislipidemias familiares; estudios en la población pediátrica.</li> </ul> </li> </ul>
Selección de estudios	Se seleccionó una referencia para evaluación (1). El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada "+", de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica.
Listado de estudios incluidos y excluidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incluidos (1).</li> <li>• Excluidos</li> <li>• No aplica.</li> </ul>

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado (seleccionados/encontrados)
CRD database	"Mass Screening" [Mesh] AND "Lipids" [Mesh] "Hyperlipidemias" [Mesh] AND mass screening.	Revisiones sistemáticas	Enero de 2008 a junio de 2013	0/2 0/1
The Cochrane library	"Mass Screening" [Mesh] AND "Lipids" [Mesh] "Hyperlipidemias" [Mesh] AND mass screening.	Revisiones sistemáticas	Enero de 2008 a junio de 2013	0/0 0/0
PubMed	"Mass Screening" [Mesh] AND "Lipids" [Mesh] AND (Review [ptyp]). "Hyperlipidemias" [Mesh] AND "Hyperlipidemia, Combined, 1" [Supplementary Concept] OR "Hyperlipidemia, Combined, 2" [Supplementary Concept] "Hyperlipidemias" [Mesh] AND mass screening.	Revisiones sistemáticas	Enero de 2008 a junio de 2013	1/39 0/0 0/12
PubMed	"Mass Screening" [Mesh] AND "Lipids"[Mesh] "Hyperlipidemias" [Mesh] AND mass screening.	Estudios primarios	Enero de 2008 a junio de 2013	0/336 0/154
EMBASE	'screening'/exp AND 'lipid'/exp/mj AND 'laboratory'/exp/mj	Sin límites	Enero de 2008 a junio de 2013	0/6

#### 4.4. Resumen de hallazgos

Se procedió a evaluar el único artículo seleccionado: *Screening for Lipid Disorders in Adults: Selective Update of 2001. U. S. Preventive Services Task Force Review*, en su publicación de 2001 y su actualización en 2008 (1, 2), y en el que se evaluaron las recomendaciones vigentes para ese momento derivadas del ATP II (3), momento desde el cual existe una gran variedad de conceptos, estrategias y recomendaciones, basadas en la probabilidad de encontrar anormalidad de las fracciones lipídicas y riesgo cardiovascular.

Si bien existe una amplia argumentación sobre la indicación de evaluaciones repetidas en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular establecida, en términos de prevención secundaria y de objetivos terapéuticos, tendientes a disminuir la probabilidad de muerte o de nuevos eventos cardiovasculares mediante distintas estrategias de manejo farmacológico, los intervalos para medir fracciones lipídicas de control no han sido claramente establecidos, y se han extrapolado de los tiempos de seguimiento y control en protocolos de estudios de intervención farmacológica en esta población.

Para 2001 (primera versión), que incluía las recomendaciones de la segunda edición de la guía clínica de los servicios preventivos de USPSTF (*Guide to Clinical Preventive Services from the US Preventive Services Task Force*), se sugirió la recomendación de evaluación “periódica” para hipercolesterolemia en hombres entre los 35 y los 65 años de edad y para mujeres entre los 45 y los 65 años de edad, y no se encontró evidencia suficiente para recomendarlo en adultos asintomáticos mayores de 65 años o adultos jóvenes, adolescentes y niños.

El ATP III recomendaba la evaluación rutinaria cada cinco años de colesterol para todos los adultos mayores de 20 años, recomendación que se mantuvo vigente por varios años; sin embargo, en Colombia no existe actualmente una práctica uniforme para su realización, y se utilizan distintas estrategias propuestas en las guías de atención en pacientes con dislipidemia. (anexo 1). Dichas estrategias propuestas buscan, en términos generales, un balance entre la probabilidad de detectar la alteración de las fracciones lipídicas, el uso racional de los recursos, la posibilidad y la evidencia de los beneficios de potenciales intervenciones; se destacan, en especial, los grupos de mayor incidencia de eventos cardiovasculares, por comorbilidades y condiciones especiales relacionadas con el uso de medicamentos (esteroides, inmunomoduladores, etc. ) y condiciones que han demostrado el aumento del riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, obesidad, posmenopausia, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad renal crónica con depuración menor que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>sc, dislipidemias genéticas, uso de terapia antirretroviral (pacientes con VIH, fuera de los alcances de esta guía), espondilitis anquilosante, presencia de factores de riesgo cardiovascular modificables [hipertensión arterial, tabaquismo], disfunción eréctil, aneurisma de aorta, engrosamiento de la capa íntima de las arterias carótidas).

Considerando que la evidencia descrita en esta revisión es limitada, se procedió a evaluar las recomendaciones dadas por grupos de expertos en las guías de manejo de dislipidemia evaluadas (anexo 1). Se resaltan las recomendaciones dadas por diferentes grupos de expertos y sociedades científicas a lo largo de los últimos cinco años, y en las cuales, en general, sobresale la importancia de realizar la medición de CT, TG, colesterol HDL y cálculo de colesterol LDL mediante la fórmula de Friedewald cuando el valor de los TG es menor que 400mg/dL, en combinación con un el uso de puntuaciones de riesgo (Framingham, Score o Reynolds). Con esto se obtienen una buena capacidad diagnóstica, costos aceptables, buena aceptabilidad por parte de los pacientes y disminución de potenciales errores en la clasificación del perfil de riesgo en intervenciones subsiguientes.

Durante el desarrollo del presente protocolo fueron presentadas en diferentes eventos internacionales las guías de manejo de la Asociación América del Corazón (AHA, por las siglas en inglés de la American Heart Association) sobre el manejo de la dislipidemia, la obesidad y el riesgo cardiovascular (4-6) las cuales hacen recomendaciones en el mismo sentido que las anotadas en el presente documento, lo que no implicó modificaciones adicionales para el grupo desarrollador.

#### **4.5. Calidad del conjunto de la evidencia**

En términos generales, la evidencia disponible para hacer recomendaciones sobre la frecuencia y la edad de inicio para tamizar dislipidemias en la población adulta colombiana no existe, y la evidencia utilizada por grupos desarrolladores de guías de práctica clínica en otros países es muy limitada y no permite generar una recomendación basada en estudios clínicos y revisiones sistemáticas acerca del tema. Por tal razón, el grupo desarrollador decidió evaluar las recomendaciones dadas por otros grupos desarrolladores de guías de práctica clínica en dislipidemias del adulto, en lo concerniente a capacidad diagnóstica, tolerabilidad de los pacientes, disponibilidad en Colombia y costos (anexo 1).

#### **4.2. Formulación de las recomendaciones**

##### **4.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones; discusión**

Al considerar la limitación de la evidencia clínica existente se decidió basar la recomendación en un consenso de expertos, teniendo en cuenta la opinión de otros grupos de expertos temáticos internacionales y grupos desarrolladores de guías de prácticas clínicas para el manejo de dislipidemias en la población adulta. La conclusión de este consenso (en el cual participó el grupo desarrollador, junto con expertos temáticos, representantes de las sociedades científicas participantes y representantes de los pacientes) fue que para población colombiana la estrategia más adecuada, y que

incluye a pacientes con comorbilidades y condiciones clínicas con un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares, debe ser:

- Medición de CT, TG, cHDL y cálculo de LDL mediante la fórmula de Friedwald si los TG son menores que 400mg/dL, o el cálculo enzimático si los TG son mayores que 400mg/dL.
- Edad de inicio de tamización en personas asintomáticas o sin factores de riesgo: hombres y mujeres mayores de 45 años o mujeres en edad posmenopáusica.
- Frecuencia del control y reevaluación de la terapia a las ocho semanas. Si se encuentran valores normales, reevaluación cada dos años en pacientes sin factores de riesgo o condiciones asociadas.
- Inicio de tamización a cualquier edad (después de los 18 años), si está presente alguna de las condiciones siguientes: hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria autoinmune (lupus eritematosos sistémico, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide), aneurisma de la aorta torácica, engrosamiento de la íntima carotídea o enfermedad renal crónica con depuración menor que 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>sc. Frecuencia del control y reevaluación de la terapia en estas poblaciones, a las ocho semanas. Si los resultados son normales, repetición cada año.

#### 4.2.2. Consideración de beneficios y riesgos

Dentro de las consideraciones realizadas sobre los beneficios y los potenciales riesgos de la estrategia propuesta se encuentran:

##### **Beneficios**

- La estrategia seleccionada ofrece buen rendimiento y un buen desempeño diagnóstico para la detección y adecuada clasificación de las dislipidemias en la población adulta; además, incluye a pacientes con enfermedades o condiciones clínicas que tienen implícito el aumento del riesgo de dislipidemia y eventos cardiovasculares, facilita al personal de salud encargado de su atención una evaluación de riesgo adecuada y pronta, la confirmación diagnóstica y el uso de estrategias de manejo tendientes a lograr las metas de tratamiento y a disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares.
- La estrategia disminuye la probabilidad de errores diagnósticos y de retardos en el inicio del tratamiento, en comparación con el comienzo más tardío de la tamización.
- La clasificación y la evaluación adecuadas de los pacientes disminuye el suministro inapropiado de tratamiento a personas sanas y el tratamiento subóptimo a personas con dislipidemia.

- La estrategia disminuye el uso irracional de recursos por parte del personal de salud, en cuanto a la solicitud y el procesamiento de muestras no indicadas.

### Riesgos

- Los riesgos previsibles de usar la estrategia de tamización propuesta son los riesgos inherentes a la toma de una muestra de sangre (dolor, sangrado, hematoma en el sitio de la punción, infección, extracción de 10 cc de sangre), y que son poco comunes y esperados en la toma de cualquier muestra en sangre venosa periférica. La estrategia tiene menos riesgos comparada con la estrategia de tomar solo una de las fracciones, lo cual podría implicar la extracción posterior de una nueva muestra de sangre.

#### 4.2.3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes

Se hizo un consenso de expertos en el que participaron el grupo desarrollador y los expertos temáticos representantes de las universidades y las sociedades científicas. Durante dicha reunión se obtuvo la participación activa de los representantes de los pacientes, quienes estuvieron de acuerdo con la estrategia de tamización propuesta.

#### 4.2.4. Implicaciones sobre los recursos

Si bien en Colombia la evaluación de dislipidemias y factores de riesgo cardiovascular se hace con gran variabilidad clínica en términos de frecuencia, estrategia y seguimiento, los costos de tal variabilidad son desconocidos para la población del país. Se desconocen los costos derivados de llevar a cabo estudios y seguimientos (indicados y no indicados), y los que implican eventos cardiovasculares potencialmente prevenibles con el diagnóstico y el tratamiento adecuados.

El uso de la estrategia propuesta, junto con la medición de fracciones lipídicas e intervalos de seguimiento, puede incrementar en el corto plazo los costos de la atención en salud. Sin embargo, se consideró con el grupo de expertos temáticos que los beneficios del diagnóstico adecuado, de la administración racional y dirigida del tratamiento farmacológico y del adecuado establecimiento de metas u objetivos terapéuticos superarán claramente el costo incremental para la población colombiana.

Así mismo, se consideró en la reunión de expertos temáticos y el grupo desarrollador de la guía que el uso de apolipoproteínas especiales y otros estudios (genéticos, moleculares, subfracciones, etc. ), representan elevados costos y no deben realizarse de forma rutinaria, pues la ganancia diagnóstica es

claramente menor que los costos y las dificultades logísticas que implicaría su implementación rutinaria. Se sugiere reservarlas para el manejo de personal especializado en esta área, y solo para grupos especiales de pacientes, consideraciones ajenas al alcance de esta guía.

#### **4.2.5. Recomendaciones**

**4.2.5.1.** Se sugiere como edad de inicio de tamización en personas asintomáticas o sin factores de riesgo los 45 años para hombres y mujeres, o a cualquier edad en mujeres posmenopáusicas.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**4.2.5.2.** Se sugiere hacer la tamización siempre, independientemente de la edad, en personas que tengan alguna de estas condiciones:

- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus.
- Obesidad.
- Enfermedad cardiovascular.
- Enfermedad inflamatoria autoinmune (lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide).
- Aneurisma de la aorta torácica.
- Engrosamiento de la íntima carotídea.
- Enfermedad renal crónica con depuración menor que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>sc.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

#### **Punto de buena práctica clínica**

- En cada contacto con el personal de salud encargado del manejo y el seguimiento de dislipidemias se deberán comentar con el paciente y recomendarse las prácticas relacionadas con estilos y hábitos de vida saludables (preguntas 1 y 2).

#### **4.2.6. Requisitos estructurales**

No se identificó ningún requisito estructural para implementar las recomendaciones.

#### **4.2.7. Vigencia de la recomendación**

La vigencia de las recomendaciones, la inclusión de nueva evidencia clínica o los cambios en las recomendaciones se efectuarán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

#### **4.2.8. Recomendaciones de investigación**

Se deberán generar líneas de investigación en temas relacionados con dislipidemia, en relación con estrategias diagnósticas, probabilidades poblacionales de detección de la dislipidemia y procesos de minimización de costos. En especial, se considera necesario hacer estudios en pruebas diagnósticas, para comparar diferentes estrategias de tamización (fracciones lipídicas aisladas, combinaciones) con el perfil lipídico completo, como patrón de oro para el diagnóstico de dislipidemias en el adulto en la población colombiana, con el fin de evaluar la necesidad de mantener o modificar la recomendación descrita en esta guía de práctica clínica.

Se considera también de especial importancia la realización de estudios amplios para buscar la prevalencia de alteraciones lipídicas específicas, según la edad, el sexo, las áreas geográficas y las condiciones particulares de riesgo.

## **Referencias**

1. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Adults: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement [internet]. 2008 [citado 2013 dic. 15]. Disponible en <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/lipid/lipidrs>.
2. Bell D, Hooper AJ, Bender R, et al. Screening for lipid disorders. Pathology [internet]. 2001 [citado 2013 dic. 15]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22765033>
3. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. Washington: HHS; 2002.
4. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol [internet]. 2013 [citado 2013 nov. 13]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239922>
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2013.
6. Stone NJ, Robinson J, 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. J Am Coll Cardiol. 2013.

## 5. Evaluación de riesgo cardiovascular

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Ángel Alberto García Peña, Álvaro Ruiz Morales, Alonso Merchán Villamizar, Daniel Fernández Ávila, Angélica Higuera Moreno.

### 5. Formulación del problema

#### 5.1. Pregunta clínica 5

**5.1.1.** En población colombiana, ¿el modelo de Framingham, comparado con los modelos PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) y SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), tiene mejor desempeño en la predicción de desenlaces cardio y cerebrovasculares en pacientes con diagnóstico de dislipidemia?

#### 5.2. Fundamentación

En la actualidad disponemos de múltiples sistemas de estimación de riesgo cardiovascular (1-9) . Estos modelos matemáticos asignan diferentes valores a cada uno de los factores de mayor riesgo: sexo, edad, presión arterial, tabaquismo, diabetes, niveles de colesterol total, colesterol de baja densidad (c-LDL), colesterol de alta densidad (c-HDL) y antecedentes familiares. En personas libres de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta (prevención primaria) generan un estimado del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) dentro de un determinado lapso de tiempo (por ejemplo, 10 años).

El modelo de predicción más conocido y probablemente el más utilizado a escala mundial es el modelo de riesgo de Framingham (1, 2). Este se basa en la cohorte del estudio del corazón de Framingham y la cohorte Offspring de Framingham. La población incluyó 2489 hombres y 2856 mujeres norteamericanos, caucásicos, entre los 30 y 74 años, que ingresaron a los estudios libres de enfermedad cardiovascular entre 1971 y 1974. Los pacientes fueron seguidos exhaustivamente durante 12 años.

El modelo tiene en cuenta como factores de riesgo la edad, niveles de colesterol total, niveles de colesterol HDL, presión arterial sistólica, sexo y tabaquismo. Según determinados puntos en los valores de cada una de estas variables se les asigna un puntaje. La suma de estos puntajes genera un valor del cual se puede estimar el riesgo cardiovascular.

La escala de Framingham predice el riesgo de desarrollar muerte de origen coronario, infarto del miocardio (reconocido o no reconocido), angina de pecho o insuficiencia coronaria en un lapso de 10 años (1). Una última actualización predice el riesgo de presentar eventos cardiovasculares duros, como son muerte de causa coronaria o infarto agudo del miocardio, sin tener en cuenta la angina y es esta la escala más utilizada en la actualidad (2).

Otro modelo ampliamente usado es la función de riesgo de PROCAM (2), que estima la probabilidad de desarrollar muerte coronaria o un primer infarto de miocardio en los siguientes 10 años. La escala PROCAM fue desarrollada a partir de una muestra de hombres incluidos en la cohorte PROCAM. Esta consiste en 5389 hombres alemanes, entre 35 y 65 años, que no tenían ninguna enfermedad cardiovascular al momento del inicio del estudio, entre 1979 y 1985.

De forma similar al modelo de Framingham, PROCAM genera un puntaje global para calcular el riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta como variables la edad, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, tabaquismo, diabetes, presión arterial sistólica y antecedentes familiares de infarto agudo del miocardio.

Las sociedades científicas europeas propiciaron el desarrollo de modelos de estimación del riesgo a partir de datos propios de morbilidad y mortalidad. En este contexto, se destaca la creación del modelo conocido por las siglas SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) (3), el cual no parte del seguimiento de una cohorte de una población determinada, sino que reúne los datos de diferentes estudios prospectivos llevados a cabo en distintos países europeos, agrupando sus resultados en dos grupos, según su riesgo cardiovascular.

Esta escala, basada en doce estudios de cohortes, de 12 países, estima a 10 años el riesgo de muerte cardiovascular por enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica, según las variables de edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo.

Si bien las ecuaciones de predicción de riesgo derivadas de estos estudios gozan de gran aceptación y se usan en nuestro medio, existen múltiples evidencias que demuestran que no se pueden aplicar directamente en todas las poblaciones (4).

La escala de Framingham sobrestima el riesgo de ECV en cohortes en las que el riesgo basal es menor que el de la cohorte de Framingham, por ejemplo en poblaciones de Francia, Irlanda y Alemania (4) o en algunos grupos étnicos norteamericanos, como japoneses americanos y nativos norteamericanos. Sin embargo, subestima el riesgo en otras poblaciones con un riesgo basal mayor, como pacientes de una clínica de diabetes (5). Por el contrario, puede ser un buen estimador en otras poblaciones (6).

Las causas por las que un modelo no funciona adecuadamente en todas las poblaciones parecen ser múltiples (7) :

- El momento en que se desarrolló el estudio: por ejemplo, la cohorte de Framingham, desarrollada hace más de 20 años puede sobrestimar el riesgo en poblaciones en las que la enfermedad cardiovascular se ha hecho menos frecuente, asociado a cambios en el estilo de vida, así como puede subestimarla en poblaciones donde esta enfermedad ha seguido aumentando en frecuencia.
- El riesgo basal de enfermedad cardiovascular de la población en la que se va a usar puede ser diferente, asociado con carga genética, nivel socioeconómico y hábitos dietarios distintos.
- Las diferencias en los sistemas de salud hacen que la supervivencia a la enfermedad sea diferente y por tanto los estimadores de mortalidad puedan ser inadecuados.
- Las definiciones de ECV y los métodos usados para detectarla pueden ser diferentes entre la población inicial en la que se desarrolló el modelo y la población en la que se va a aplicar.

Dadas las razones anteriores, se propone realizar una validación de todos los modelos de predicción en una población diferente a aquella en la que se desarrollaron originalmente (validación externa) (7) .

Usar modelos de predicción no validados para una población determinada puede resultar muy costoso desde la perspectiva administrativa de los sistemas de salud. Por ejemplo, cuando se usó la escala de Framingham para definir un punto de corte por encima del cual se daba tratamiento farmacológico, y se utilizó como punto de corte un cálculo de riesgo de ECV mayor de 10% a 10 años, una proporción de 0, 9% de los hombres en el estudio de Honolulu requirieron ser tratados de acuerdo con el cálculo realizado con un modelo de predicción interno, comparado con una proporción del 5, 4% de los pacientes que requerirían tratamiento si se usara la escala de predicción de Framingham.

### 5.3. Protocolo de revisión de la literatura

<b>Alcance y objetivo de la recomendación</b>	
Objetivo de la recomendación	Determinar qué modelo es más recomendable como herramienta para la predicción de desenlaces cardíaco o cerebrovasculares en pacientes colombianos con diagnóstico de dislipidemia.
Aspecto clínico	Modelos de predicción y estratificación de riesgo cardiovascular.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la prevención y/o atención de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención; así como pacientes con diagnóstico establecido o riesgo cardiovascular aumentado.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, en riesgo para el desarrollo de dislipidemia o con

	diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	Framingham. PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study). SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).
Desenlaces críticos	Calibración y capacidad de discriminación de los diferentes modelos en la población colombiana.
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<b><i>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica</i></b>	
<p>El proceso de búsqueda, evaluación de calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica desarrolladas hasta el momento para dislipidemias (véase anexo de búsqueda y evaluación de GPC), evidenció que ninguna de ellas evalúa directamente las escalas de riesgo en la población colombiana, ni en poblaciones latinoamericanas. Por tanto, tomamos la decisión de no responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada en las guías de práctica clínica identificadas en la literatura internacional.</p> <p>Considerando, sin embargo, la amplia aceptación que tienen estas guías, se decidió que la información contenida en ellas podría ser utilizada, como evidencia indirecta, en caso de requerirse un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de novo para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicadas hasta mayo de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (Medline, Cochrane, CRD Database). No se identificó ningún metaanálisis y/o revisiones sistemáticas de la literatura que abordaran el tema de estudio en la población colombiana (tabla 1).</p> <p>De igual forma, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios (Pubmed, Embase) sin obtener información relevante (tabla 1). Por último, la búsqueda activa de literatura gris nos permitió identificar dos estudios clínicos relevantes (8).</p>
Criterios de inclusión y de exclusión	<p><i>Inclusión</i></p> <p>Población: colombianos mayores de 18 años. Exposición: modelos de predicción de riesgo cardio o cerebrovascular. Desenlaces: calibración y capacidad de discriminación de los diferentes modelos. Idioma: publicaciones en inglés o español Tipos de estudio: metaanálisis y/o revisiones sistemáticas de la literatura, estudios primarios de cohortes.</p> <p><i>Exclusión</i></p> <p>Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica, VIH. Estudios de dislipidemias familiares.</p>
Selección de estudios	Se seleccionaron dos referencias para apreciar (8). De los dos artículos observados, se incluyó uno para la elaboración de la recomendación (8). El criterio para definir incluirlo, como evidencia de la recomendación, fue la calidad del estudio calificada "+", de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. La segunda referencia se excluyó por deficiencias metodológicas (9).
Listado de estudios incluidos y excluidos	<p><i>Incluidos</i></p> <p>Muñoz, 2012 (8).</p> <p><i>Excluidos</i></p> <p>Muñoz, 2012 (9).</p>

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: pregunta (5)**

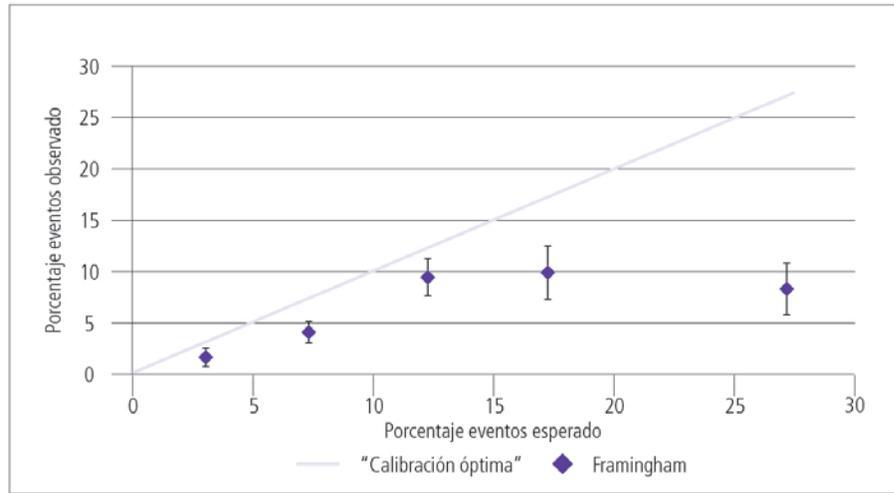
Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado seleccionados /encontrados
CRD database	(Dyslipidemia) OR (lipids) AND (prediction) )	Revisiones sistemáticas	2003-2013	0/4
The Cochrane library	(dyslipidemia or hyperlipidemia or lipids) and prediction and cardiovascular risk)	Revisiones sistemáticas	2005 a marzo 2013 de	0/25
Pubmed	systematic[ <i>sb</i> ] AND (“dyslipidemias” [MeSH Terms] OR “hyperlipidemias” [MeSH Terms] OR “lipids” [MeSH Terms]) AND (“cardiovascular system” [MeSH Terms] OR (“cardiovascular” [All Fields] AND “system” [All Fields]) OR “cardiovascular system” [All Fields] OR “cardiovascular” [All Fields]) AND (“risk” [MeSH Terms] OR “risk”[All Fields]) AND prediction [All Fields])	Revisiones sistemáticas	2003 a mayo de 2013	0/15
Pubmed	( (“colombia” [MeSH Terms] OR “colombia” [All Fields]) OR Colombian [All Fields]) AND (“dyslipidemias” [MeSH Terms] OR “hyperlipidemias” [MeSH Terms] OR “lipids” [MeSH Terms]) AND prediction [All Fields])	Estudios primarios (cohortes)	1966 a mayo de 2013	0/3
Embase	‘colombia’/exp OR ‘colombia’ OR colombian AND (‘dyslipidemia’/exp OR ‘dyslipidemia’ OR ‘hyperlipidemia’/exp OR ‘hyperlipidemia’ OR ‘lipids’/exp OR ‘lipids’) AND (‘risk’/exp OR risk) AND (‘prediction’/exp OR prediction)	Estudios primarios (cohortes)	1999 a mayo de 2013	0/17

#### 5.4. Resumen de hallazgos

El estudio seleccionado (8) presenta una validación externa de los modelos de Framingham y PROCAM, realizada en una cohorte histórica, en Bogotá (Colombia). Se evaluaron 1013 pacientes, entre 30 y 74 años, libres de eventos cardiovasculares (ECV) al ingreso a la cohorte, que se siguieron por 10 años en busca de enfermedad cardiovascular, definida como muerte coronaria, infarto de miocardio o angina de pecho.

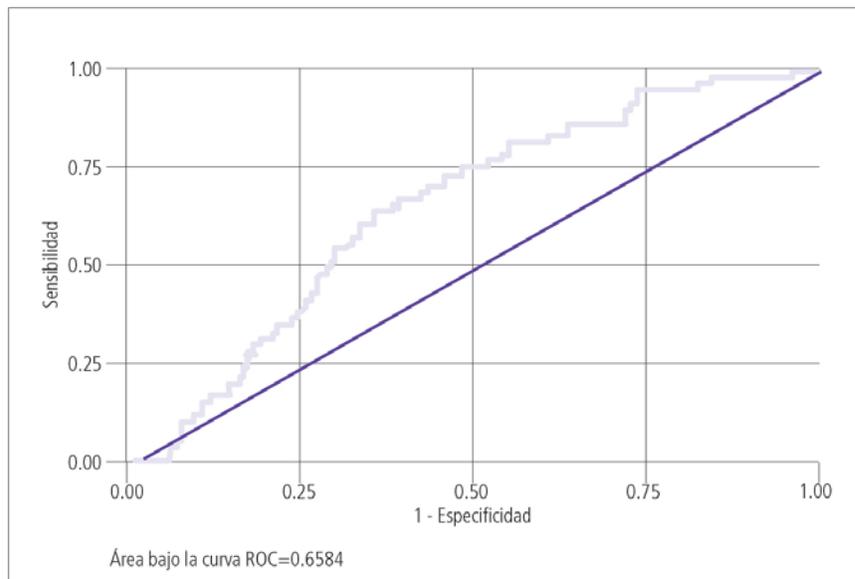
En pacientes de riesgo bajo e intermedio, el número de ECV predichos por la función de riesgo de Framingham sobreestimó los observados (relación entre eventos esperados y observados de 1, 31) (figura 1), con una baja capacidad para separar a los pacientes de bajo riesgo de los de alto riesgo (AUC 0, 65) (figura 2).

**Figura 1. Calibración del modelo de Framingham. Porcentaje de eventos esperados frente a porcentaje de eventos observados. Tomado de Muñoz y et al. (8).**



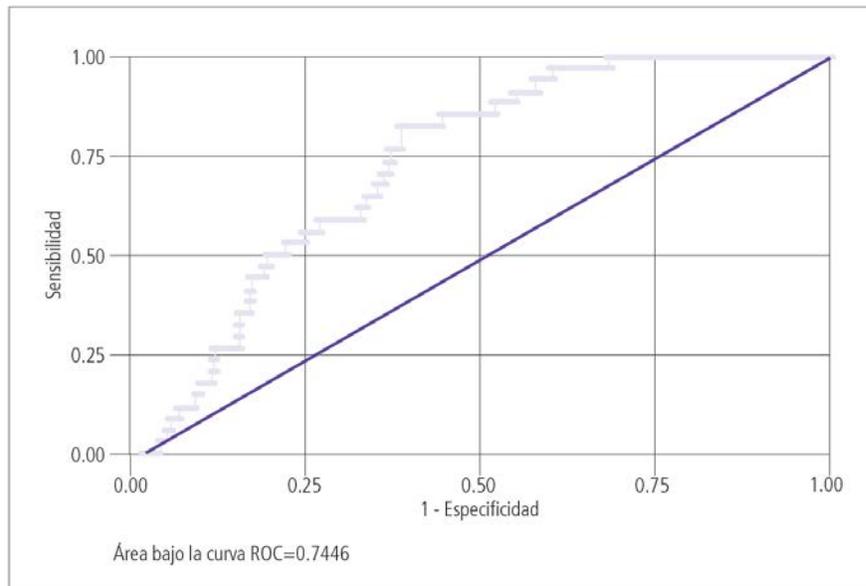
La figura 2 muestra la relación entre la proporción de eventos esperada (eje X) y la proporción de eventos realmente observada (eje Y). La línea recta muestra cómo debería comportarse la curva si tuviéramos una calibración perfecta del modelo.

**Figura 2. Discriminación del modelo de Framingham. Curva de características operativas del receptor. Tomado de Muñoz y cols (8)**

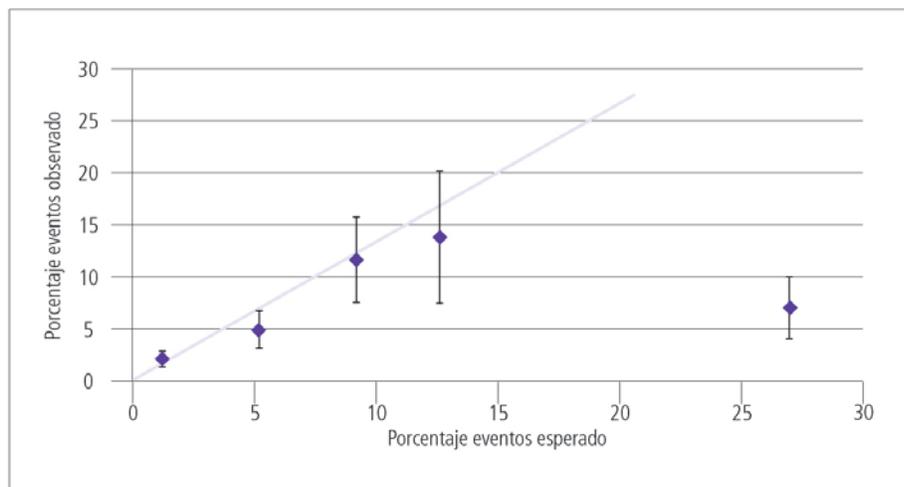


La función de riesgo de PROCAM ajustada por sexo tuvo una mejor capacidad de discriminación (AUC 0,74) (figura 3) con buena calibración (relación entre eventos esperados y observados de 1,07) (figura 4).

**Figura 3. Discriminación del modelo de PROCAM para hombres y mujeres. Curva de características operativas del receptor. Tomado de Muñoz et al. (8)**



**Figura 4. Calibración del modelo de PROCAM para hombres y mujeres ajustado por sexo. Porcentaje de eventos esperado frente a porcentaje de eventos observado. Tomado de Muñoz et al. (8)**



La figura 4 muestra la relación entre la proporción de eventos esperada (eje X) y la proporción de eventos realmente observada (eje Y). La línea recta muestra cómo debería comportarse la curva si tuviéramos una calibración perfecta del modelo.

Los resultados del estudio se presentan en la tabla 2. Una importante limitación del estudio fue el bajo número de pacientes de alto riesgo incluidos, por lo que no es posible generalizar los resultados a esta población.

No se encontró información relevante para evaluar el modelo SCORE en población colombiana.

#### 5.4.1. Nombre de la comparación, desenlace o subgrupo

**Tabla 2. Resumen de la evidencia sobre modelos de predicción y estratificación de riesgo cardiovascular en población colombiana**

Referencia/tipo de estudio	Modelo de predicción	Número de estudios	Número de participantes	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)
Muñoz (2012) Cohorte histórica	Framingham	1	847	Discriminación Calibración	AUC 0, 65 (IC 0, 62577-0, 69072), REO: 1, 31 HL: 7, 83 ( $p = 0, 3476$ )
	PROCAM			Discriminación Calibración	AUC 0, 74 (IC 95%: 0, 71422-0, 77403), REO: 1, 07 HL= 9, 2, ( $p = 0, 2379$ )

*Abreviaturas:* AUC: área bajo la curva (estadístico C); REO: relación entre eventos esperados y observados; H: Hosmer-Lemeshow.

#### 5.5. Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 3 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia para los diferentes modelos de predicción de riesgo en la población colombiana.

De acuerdo con las recomendaciones de la metodología GRADE, decidimos disminuir la calidad del conjunto de la evidencia por riesgo de sesgo, considerando que el estudio primario detectado tiene una alta tasa de pérdidas al seguimiento. No se consideraron disminuciones adicionales por inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión o sesgo de publicación.

**Tabla 3. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre modelos de predicción y estratificación de riesgo cardiovascular en población colombiana**

Modelo	Desenlace	Calidad de la evidencia
Framingham	Calibración y discriminación	Moderada
Procam	Calibración y discriminación	Moderada

## 5.2. Formulación de las recomendaciones

### 5.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones

Para el momento en que desarrollamos las recomendaciones presentadas en la presente guía se conoció adicionalmente la propuesta desarrollada por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA 2013) (10), acerca de utilizar nuevas ecuaciones de riesgo, derivadas de estudios de cohortes basados en la comunidad en Estados Unidos. Dichas ecuaciones tienen algunas ventajas; la principal es que predicen el riesgo de desarrollar eventos cardio y cerebrovasculares ‘duros’ (definidos como la ocurrencia de un primer infarto de miocardio no fatal, muerte de origen coronario o la aparición de ataque cerebrovascular fatal o no fatal), en vez de estimar el riesgo de enfermedad coronaria total, como lo hace el modelo de Framingham (es decir, incluyendo angina inestable y omitiendo la estimación del riesgo de ataque cerebrovascular). Predecir el riesgo de desarrollar eventos cardio y cerebrovasculares ‘duros’ es en la actualidad mucho más aceptado, debido a que son los desenlaces más relevantes, tanto para médicos como para pacientes.

A pesar de esta ventaja potencial se discutió al interior del grupo si estas nuevas ecuaciones realmente serían una buena alternativa en Colombia. La conclusión del panel es que existe una alta posibilidad de que estas escalas no sean válidas en nuestra población. La razón para ello es presentada directamente por los autores de las nuevas ecuaciones de riesgo, quienes en su reporte aclaran que estas ecuaciones se desarrollaron fundamentalmente en poblaciones de norteamericanos blancos y afrodescendientes, y declaran abiertamente que la representación de otros grupos étnicos fue insuficiente. Específicamente mencionan que es esperable que las nuevas ecuaciones sobreestimen el riesgo en poblaciones de hispanos norteamericanos y recomiendan realizar estudios de validación externa para evaluar el uso de estas nuevas ecuaciones por fuera de la población en la que fue desarrollada.

Teniendo en cuenta la información presentada, y conociendo las razones para no utilizar las nuevas ecuaciones de riesgo propuestas por ACC/AHA 2013 (10), se discutieron tres posibles opciones con respecto al modelo de predicción de riesgo cardiovascular a recomendar en la población Colombiana:

- Una primera opción sería recomendar el uso de la escala de PROCAM, teniendo en cuenta que presenta mejor capacidad de discriminación y calibración en el estudio presentado. Como

inconveniente, esta escala es poco conocida en Colombia y al igual que la escala de Framingham, no incluye en la estimación el riesgo de ataque cerebrovascular.

- La segunda opción sería recomendar el uso de la escala de Framingham original, sin realizar ajuste alguno, desconociendo la evidencia presentada. Esta situación no parece lógica, al conocerse que hay poblaciones en las que con el Framingham original se puede sobrestimar o subestimar el riesgo, como se demostró anteriormente (10, 11).
- La tercera alternativa sería utilizar la escala original de Framingham, pero realizando una recalibración de la misma de acuerdo con los datos presentados (8) . Esta recalibración consistiría en multiplicar el riesgo calculado por las tablas originales de Framingham por 0, 75.

La conclusión del grupo fue recomendar el uso de la tercera opción en Colombia, al tener en cuenta que el modelo de Framingham ha tenido una amplia difusión en los últimos 12 años, hay familiaridad con su uso, ha sido la propuesta de dos consensos de la Sociedad Colombiana de Cardiología y se basa en un modelo de recalibración del riesgo para el país.

#### **5.2.2. Consideración de beneficios y riesgos**

Como beneficios de utilizar la escala de Framingham recalibrada, tenemos una menor probabilidad de exponer innecesariamente a los pacientes a manejo farmacológico, con la consecuente disminución en el riesgo de eventos adversos a medicamentos y menores costos.

Como riesgos asociados de utilizar dichas escalas en pacientes de alto riesgo (donde no han sido validadas), podría subestimar el riesgo en esta población y aumentar el número de eventos coronarios y cerebrovasculares potencialmente prevenibles. Sin embargo, la consideración del grupo de trabajo en pleno, es que si el profesional de la salud considera que el riesgo de eventos coronarios es alto, debe actuar de una manera más agresiva en lo referente al tratamiento, asumiendo que en esta población es mayor el beneficio de recibir manejo farmacológico que el riesgo de administrar los medicamentos.

#### **5.2.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Al preguntarles a los pacientes, presentes en la discusión, sobre la importancia de utilizar una escala de riesgo, específicamente la de Framingham recalibrada para Colombia, manifestaron unánimemente estar de acuerdo, al comprender su importancia para de esta manera formular una meta en el perfil lipídico. Adicionalmente, estuvieron de acuerdo en usarla, incluso en los pacientes de alto riesgo (donde no hay información de buena calidad que sustente su uso), asumiendo que en esta población es mayor el beneficio de recibir manejo farmacológico que el riesgo de administrar los medicamentos.

#### 5.2.4. Implicaciones sobre los recursos

Utilizar las tablas de Framingham no impacta en los recursos económicos, ya que su aplicación es gratuita, y puede ser rápida cuando se utiliza a través de un dispositivo electrónico (PC, tabletas o teléfonos inteligentes), asegurando una mejor aproximación al riesgo cardiovascular del individuo y al uso apropiado de fármacos hipolipemiantes. Sin embargo, se debe considerar que el médico debería tener al menos 30 minutos de tiempo disponible para atender el paciente que sea visto por primera vez, para una adecuada explicación sobre el concepto del riesgo y el diligenciamiento adecuado de la escala.

#### 5.2.5. Recomendaciones

##### Punto de buena práctica clínica

- En la población Colombiana deberá realizarse una escala o tablas de cálculo de riesgo global<sup>19</sup> para orientar el tratamiento.

##### Recomendación

1. En población de prevención primaria o sin enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta, se recomienda utilizar la escala de Framingham recalibrada para Colombia<sup>20</sup> para clasificar el riesgo.

##### Recomendación fuerte a favor de la intervención.

##### Puntos de buena práctica clínica

- Las personas en los siguientes grupos tienen condiciones que por sí mismas implican un riesgo mayor y requieren manejo farmacológico. Por lo tanto, no es necesario utilizar tablas para cálculo de riesgo:
  - Historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>21</sup>.
  - Hipercolesterolemia con niveles de LDL mayores de 190 mg/dl.
  - Diabetes *mellitus*.
- Es aconsejable que en la consulta de primera vez el médico tenga un tiempo disponible de 30

<sup>19</sup> Se entiende como escala o tablas de cálculo de riesgo global a un modelo matemático que calcula en un individuo, el riesgo de presentar a 10 años un evento coronario mayor: infarto de miocardio o muerte de causa coronaria. Las escalas de riesgo son herramientas que se utilizan solo en población de prevención primaria, es decir en individuos que no han presentado enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta.

<sup>20</sup> La escala de riesgo recalibrada para Colombia se entiende como el cálculo derivado de la escala original de Framingham multiplicado por 0,75.

<sup>21</sup> Se consideran pacientes con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a aquellos que hayan presentado eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o inestable), ACV, ataque isquémico transitorio (AIT), historia previa de revascularización (coronaria o a otro nivel), o enfermedad vascular aterosclerótica de miembros inferiores.

minutos, con el fin de:

- Facilitar una adecuada aplicación de las tablas de riesgo, como la propuesta por Framingham.
- Asegurar una suficiente explicación al paciente sobre el significado del riesgo coronario y el correspondiente tratamiento y pronóstico.

#### 5.2.6. Requisitos estructurales

Para garantizar que el paciente reciba una intervención farmacológica adecuada, de acuerdo con su riesgo de eventos coronarios a 10 años, se dispone de las tablas de Framingham.

Las tablas de Framingham se utilizan solo en personas que no hayan tenido previamente enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta, niveles de LDL mayores de 190 mg/dl o diabetes.

Su resultado corresponde al riesgo global de un individuo de presentar a 10 años un evento coronario, específicamente, un infarto del miocardio, angina o muerte de origen coronario.

Se considera paciente con un riesgo elevado si el cálculo del riesgo es mayor a 10 % a 10 años.

Varias consideraciones se deben tener en cuenta al aplicar las tablas de Framingham:

- a. Utilizan cinco variables: edad, colesterol total, tabaquismo, presión arterial y colesterol de alta densidad (c-HDL).
- b. A cada una de las cinco variables se le asigna un puntaje; el puntaje varía en ocasiones de acuerdo con la edad del individuo.
- c. La suma de las cinco variables se traslada a la columna de puntaje total (extremo derecho). Para la escala original de Framingham, un valor de menos de 10 puntos corresponde a un riesgo bajo (menos del 10%); un valor entre 10 y 20 puntos corresponde a un riesgo moderado, y un valor mayor a 20 puntos corresponde a un riesgo alto (mayor al 20%). Cuando se aplican a Colombia, donde se demostró que la escala original sobrestima el riesgo en un 30%, el resultado del puntaje total se debe multiplicar por 0,75 como factor de corrección. De acuerdo con este concepto, un puntaje en la escala original menor de 14 puntos correspondería para Colombia a bajo riesgo, un puntaje por encima de 15 puntos implicaría un riesgo aumentado e indicación de manejo farmacológico.
- d. Las tablas se aplican de manera independiente para hombres y mujeres.

- e. Las tablas son dinámicas, es decir, a medida que el paciente envejece el riesgo aumenta.
- f. De acuerdo con el riesgo que se encuentre será el manejo farmacológico recomendado. En la pregunta clínica 6 se muestra el manejo recomendado de acuerdo con el riesgo.

**Figura 5. Cálculo del riesgo a 10 años de sufrir infarto agudo de miocardio o muerte coronaria en hombres, de acuerdo con el modelo de Framingham.**

Cálculo del Riesgo a 10 años de IM o Muerte Coronaria –Hombres– Tomada del NCEP (ATPIII)							
Puntos según edad y colesterol total						Puntos total	
Colesterol total	Edad 20 a 39	Edad 40 a 49	Edad 50 a 59	Edad 60 a 69	Edad 70 a 79		
< 160	0	0	0	0	0		< 0
160-199	4	3	2	1	0		0
200-239	7	5	3	1	0		1
240-279	9	6	4	2	1		2
280+	11	8	5	3	1		3
							4
							5
							6
						7	
Puntos según edad y presencia o ausencia de tabaquismo						8	
	Edad 20 a 39	Edad 40 a 49	Edad 50 a 59	Edad 60 a 69	Edad 70 a 79	9	
No fumador	0	0	0	0	0	10	
Fumador	8	5	3	1	1	11	
Puntos según cHDL						12	
HDL	Puntos					13	
60+	-1					14	
50-59	0					15	
40-49	1					16	
< 40	2					17 o más	
Puntos según PAS						17 o más	
PAS	Puntos					17 o más	
< 120	No tratada	0	Tratada			17 o más	
120-129	0	1			17 o más		
130-139	1	2			17 o más		
140-159	1	2			17 o más		
160+	2	3			17 o más		

**Cálculo del Riesgo a 10 años de IM o Muerte Coronaria –Hombres–  
Tomada del NCEP (ATPIII)**

Puntos según edad		Puntos según edad y colesterol total						Puntos total	
Edad	Puntos	Colesterol total	Edad 20 a 39	Edad 40 a 49	Edad 50 a 59	Edad 60 a 69	Edad 70 a 79		
20-34	-7	< 160	0	0	0	0	0		< 9
35-39	-3	160-199	4	3	2	1	1		9
40-44	0	200-239	8	6	4	2	1		10
45-49	3	240-279	11	8	5	3	2		11
50-54	6	280+	13	10	7	4	2		12
55-59	8	Puntos según edad y presencia o ausencia de tabaquismo							13
60-64	10		Edad 20 a 39	Edad 40 a 49	Edad 50 a 59	Edad 60 a 69	Edad 70 a 79		14
65-69	12	No fumador	0	0	0	0	0		15
70-74	14	Fumador	9	7	4	2	1		16
75-79	16	Puntos según HDL						17	
		HDL	Puntos		Puntos según PAS			18	
		60+	-1		PAS	No tratada	Tratada	19	
		50-59	0		< 120	0	0	20	
		40-49	1		120-129	1	3	21	
		< 40	2		130-139	2	4	22	
					140-159	3	5	23	
					160+	4	6	24	
								25 o más	

**5.2.7. Vigencia de la recomendación**

Considerando que si se valida el uso de las nuevas ecuaciones de riesgo propuestas por ACC/AHA 2013 (10), podría cambiarse la recomendación de utilizar dichas escalas, la recomendación deberá ser revisada una vez se disponga de esta información.

**5.2.8. Recomendaciones de investigación**

Dada la existencia de las nuevas ecuaciones de riesgo desarrolladas, sugeridas por las guías ACC/AHA 2013 (10) y considerando la alta probabilidad de que ellas sean ampliamente difundidas y utilizadas a escala mundial en el futuro, se recomienda desarrollar nuevos estudios de validación de estas ecuaciones en la población Colombiana. De igual forma, se recomienda realizar estudios para validar otros modelos, como el SCORE.

## Referencias

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of Coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
2. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
3. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
4. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172-6.
5. Assmann G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
6. World Health Organization (WHO). *Prevention of Cardiovascular Disease*. Ginebra: WHO; 2007.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336:1475-82.
8. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118:2243-51.
9. Ridker P, Buring JE, Cook NR. Algorithms for the Assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA*. 2007;297:611-9.
10. Empana J. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003;24:1903-11.
11. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality. *JAMA*. 2013;292:1462-8.
12. Scheltens T, Verschuren WMM, Boshuizen HC, et al. Estimation of cardiovascular risk: a comparison between the Framingham and the SCORE model in people under 60 years of age. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;1:562-6.
13. Barzi F, Patel A, Gu D, et al. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Commun Health*. 2007;61:115-21.
14. Simmons R, Sharp S, Boekholdt S. Evaluation of the Framingham risk score in the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk cohort--invited commentary. *Arch Int Med*. 2008;168:1216-8.
15. Justice C, Covinsky KE, Berlin J. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Int Med*. 1999;130:515-24.
16. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, et al. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b605-b605.

17. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Card.* 2009;54:1209-27.
18. Muñoz O, Ruiz A, Rodríguez N. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores de riesgo cardiovascular en una población Colombiana. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2012.
19. Muñoz O, Mariño A. Concordancia entre SCORE, Framingham y PROCAM como evaluadores de riesgo cardiovascular en una población Colombiana. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2012.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.

## 6. Metas de manejo

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Ángel Alberto García Peña, Álvaro Ruiz Morales, Alonso Merchán Villamizar, Daniel Fernández Ávila, Angélica Higuera Moreno.

## 6. Formulación del problema

### 6.1. Pregunta clínica 6

En población adulta colombiana con dislipidemia, ¿cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardio o cerebrovasculares?

### 6.2. Fundamentación

Los estimados de riesgo cardiovascular son parte de un continuo. Los puntos de corte para definir si un paciente tiene riesgo bajo, moderado o alto son, por lo tanto, arbitrarios y basados en los niveles de riesgo en que se evidencia beneficio en los experimentos clínicos.

Hasta la fecha se han utilizado diferentes enfoques para definir la intensidad del tratamiento farmacológico en cuanto a los niveles de colesterol:

1. La primera estrategia es dar el tratamiento que sea necesario hasta obtener una determinada meta. Esta estrategia ha sido la más utilizada durante los últimos 15 años, y es la recomendada por las guías europea (1) y canadiense (2) para el manejo de colesterol. Tiene, sin embargo, algunos inconvenientes como son:
  - No existen estudios clínicos que comparen directamente la incidencia de los diferentes desenlaces de interés cuando se alcanza o no se alcanza una meta definida de manejo.
  - No tiene en cuenta los potenciales efectos adversos derivados de la administración de múltiples medicamentos de forma simultánea, que serían necesarios para alcanzar una determinada meta.
2. Una segunda estrategia que se ha propuesto es disminuir los niveles de colesterol, en todos los pacientes tanto como sea posible. Esta estrategia tiene, sin embargo, el inconveniente de que no

toma en cuenta el potencial de efectos secundarios de utilizar dosis altas de medicamentos o terapia con múltiples fármacos. Adicionalmente, resulta más costosa y poco eficiente.

- Una tercera opción ha sido propuesta recientemente por las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana de Corazón (ACC/AHA 2013) (3). Esta considera administrar medicamentos de acuerdo con el riesgo basal de cada paciente de desarrollar eventos cardio o cerebrovasculares, partiendo de la base de que los pacientes con un riesgo más alto tendrían un beneficio potencial mayor de obtener los beneficios de la terapia. De acuerdo con esta estrategia, los pacientes con mayor riesgo deberían recibir tratamiento hipolipemiante con estatinas, en la máxima intensidad tolerada (es decir, deberán tenerse en cuenta el riesgo de efectos secundarios de cada paciente y la tolerancia a los medicamentos). De igual forma, dicha guía propone no asociar un segundo medicamento, basándose en que no hay información de que esto reduzca de forma adicional el riesgo cardio o cerebrovascular y, por el contrario, sí podría aumentar el riesgo de efectos secundarios.

Cabe enfatizar en que no solo los pacientes con riesgo alto deben ser diagnosticados y manejados. Aquellos con riesgo bajo y moderado deben recibir consejo profesional con respecto a cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) y pueden, en muchas ocasiones, requerir manejo farmacológico.

### 6.3. Protocolo de revisión de la literatura

<b>Alcance y objetivo de la recomendación</b>	
Objetivo de la recomendación	Determinar cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardio o cerebrovasculares en pacientes colombianos con diagnóstico de dislipidemia.
Aspecto clínico	Metas de manejo.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial en la prevención y/o atención de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención; así como pacientes con diagnóstico establecido o riesgo cardiovascular aumentado.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años con diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	Metas de manejo en niveles de LDL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 2 mmol/L (&lt; 76 mg /dl).</li> <li>• ≥ 2 a &lt; 2, 5 mmol/L (76 mg/dl a &lt; 95 mg/dl).</li> <li>• ≥ 2, 5 a &lt; 3, 0 mmol/L (≥ 95 a &lt; 114 mg/dl).</li> <li>• ≥ 3 a &lt; 3, 5 mmol/L (≥ 114 a &lt; 133 mg/dl).</li> <li>• ≥ 3, 5 mmol/L (≥ 133 mg/dl).</li> </ul>
Desenlaces críticos	IAM, ACV, muerte cardiovascular.
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica</b>	
El proceso de búsqueda, evaluación de calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica desarrolladas	

<p>hasta el momento para dislipidemias (véase anexo de búsqueda y evaluación de GPC), evidenció que ninguna tuvo una calidad metodológica suficiente para basar las recomendaciones.</p> <p>Considerando, sin embargo, la amplia aceptación que tienen estas guías, se decidió que la información contenida en ellas podría ser utilizada, como fuente, en caso de requerirse un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de novo, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicadas hasta mayo de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (Medline, Cochrane, CRD Database) (tabla 1). No se identificó ningún metaanálisis y/o revisiones sistemáticas de la literatura que aborden específicamente el tema de metas de manejo óptimo. Se procedió a la revisión manual de las referencias bibliográficas de las guías identificando un metaanálisis (1) . Dicho metaanálisis se evaluó con la herramienta SIGN (AMSTAR), y se encontró que es aceptable “+” para ser utilizado como fuente de evidencia.</p> <p>De acuerdo con la evaluación de calidad, se procedió a actualizar la evidencia a partir de diciembre de 2009, al realizar una búsqueda sistemática de estudios primarios (Pubmed, Embase). Dicha actualización nos permitió identificar un experimento clínico aleatorizado (2) .</p> <p>Por último, la búsqueda activa de literatura gris no nos permitió identificar estudios clínicos relevantes adicionales.</p>
Criterios de inclusión y de exclusión	<p><i>Inclusión</i>  Población: mayores de 18 años.  Exposición: tratamientos cuyo objetivo principal sea la disminución de colesterol LDL.  Desenlaces: evento coronario mayor, IAM, ACV, necesidad de revascularización, muerte cardiovascular o muerte por cualquier causa.  Idioma: publicaciones en inglés o español.  Tipos de estudio: metaanálisis y/o revisiones sistemáticas de la literatura, experimentos clínicos aleatorizados.</p> <p>Para la actualización se consideraron solo estudios con al menos 1. 000 pacientes reclutados, y al menos dos años de tratamiento propuesto (de acuerdo con los criterios de inclusión utilizados por los autores de la RSL).</p> <p><i>Exclusión</i>  Estudios sobre dislipidemias familiares.</p>
Selección de estudios	<p>Durante la actualización se identificó una referencia para apreciar (2) . La calidad del estudio fue calificada como “+”, de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. Se consideró, por tanto, que puede ser tenido en cuenta para la elaboración de la recomendación.</p>
Listado de estudios incluidos y excluidos	<p><i>Incluidos</i>  RSL  Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration (2010) (1) .</p> <p><i>Actualización</i>  Kjekshus (2007) (2) .</p>

### Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección: pregunta (6)

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Periodo buscado	Resultado tamizaje/encontrado
CRD Database	( (Dyslipidemia) OR (lipids) AND (goals OR target) ) and ( (Systematic review: ZDT and Bibliographic: ZPS) OR (Systematic review: ZDT and Abstract: ZPS) OR (Cochrane review: ZDT) OR (Cochrane related review record: ZDT) OR Project record: ZDT OR Full publication record: ZDT) IN DARE, HTA	Revisiones sistemáticas	2003-2013	0/15
The Cochrane Library	( (dyslipidemia or hyperlipidemia or lipids) and (goals or target) )	Revisiones sistemáticas	2005 a junio 2013	0/63
Pubmed	systematic[sb] AND (“dyslipidemias” [MeSH Terms] OR “hyperlipidemias” [MeSH Terms] OR “lipids” [MeSH Terms]) AND ( (“goals” [MeSH Terms] OR “goals” [All Fields] OR “goal” [All Fields]) AND directed[All Fields] AND (“therapy” [Subheading] OR “therapy” [All Fields] OR “therapeutics” [MeSH Terms] OR “therapeutics” [All Fields]))	Revisiones sistemáticas	2003 a 2013	0/5
Búsqueda manual	Guías de práctica clínica identificadas	No aplica	No aplica	1/1
Pubmed	( (“dyslipidemias” [MeSH Terms] OR “dyslipidemias” [All Fields] OR “dyslipidemia” [All Fields]) OR (“hyperlipidaemia” [All Fields] OR “hyperlipidemias” [MeSH Terms] OR “hyperlipidemias” [All Fields] OR “hyperlipidemia” [All Fields] OR “Hyperlipidemia” [All Fields]) OR (“lipids” [MeSH Terms] OR “lipids” [All Fields])) AND “hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors” [MeSH Terms] OR “hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors” [All Fields] OR statin[Text Word] AND “2009/12/01” [PDAT] : “2013/06/17” [PDAT] AND (Controlled Clinical Trial[ptyp] AND “humans” [MeSH Terms] AND “adult” [MeSH Terms])	Experimentos clínicos aleatorizados	Diciembre de 2009 a junio de 2013	1/42
Embase	‘dyslipidemia’/exp OR ‘hyperlipidemia’/exp OR ‘lipids’/exp AND ‘statin’/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2009-2013]/py	Experimentos clínicos aleatorizados	2009 a junio de 2013	0/20

#### 6.4. Resumen de hallazgos

La RSL realizada por el CCT (Cholesterol Treatment Trialists Collaboration) (1) presenta información proveniente de 26 estudios clínicos, que incorporaron en total 169. 138 pacientes. Cinco de esos estudios compararon dos intervenciones diferentes a base de estatinas (intervenciones más frente a

menos intensivas) (3-7) y 21 estudios compararon manejo con estatinas frente a placebo o no tratamiento (8-28).

Los estudios incorporan pacientes con diversos factores de riesgo cardiovascular y niveles de riesgo basales. Se incluyen estudios de prevención primaria y prevención secundaria, así como investigaciones realizadas en pacientes con falla cardiaca, falla renal en hemodiálisis y diabetes *mellitus*.

En la tabla 2 se presenta la información respecto al impacto del tratamiento sobre la incidencia de cada uno de los diferentes desenlaces seleccionados. Los resultados se estandarizaron para mostrar el efecto de la disminución de eventos por cada 1 mmol/L de reducción en los niveles de colesterol LDL (1 mmol/L es equivalente a 38 mg/dl de colesterol LDL).

Adicionalmente, la tabla 3 presenta el efecto del tratamiento sobre los eventos vasculares mayores (IAM, muerte de origen coronario, necesidad de revascularización de urgencia o ACV), de acuerdo con los niveles basales de colesterol LDL. Finalmente, la tabla 4 presenta información sobre el efecto del tratamiento en diferentes subgrupos de pacientes con niveles de riesgo basal diferentes.

De igual forma, se presenta la información contenida en el estudio CORONA (2) que actualiza la RSL antes mencionada. El estudio incluye 5.011 pacientes mayores de 60 años, con falla cardiaca de origen isquémico y disfunción sistólica (tabla 2).

**Tabla 2. Resumen de la evidencia sobre efectos del tratamiento para reducción de colesterol LDL sobre cada tipo de evento vascular**

Referencia/Tipo de estudio	Desenlace	Número de estudios	Número de participantes en grupo de intervención/grupo control	Tamaño del efecto* (IC 95%)
CCT (2010) RSL	Infarto de miocardio no fatal	26	Tratamiento intensivo frente a menos intensivo 19.829/19.783	RR 0,71 (0,58-0,87)
			Tratamiento frente a placebo 64.744/64.782	RR 0,74 (0,69-0,78)
CCT (2010) RSL	Muerte de origen cardiovascular	26	Tratamiento intensivo frente a menos intensivo 19.829/19.783	RR 0,85 (0,63-1,15)
			Tratamiento frente a placebo 64.744/64.782	RR 0,80 (0,73-0,86)
CCT (2010) RSL	Ataque cerebrovascular	26	Tratamiento intensivo frente a menos intensivo 19.829/19.783	RR 0,74 (0,59-0,92)
			Tratamiento frente a	RR 0,85 (0,80-0,90)

Referencia/Tipo de estudio	Desenlace	Número de estudios	Número de participantes en grupo de intervención/grupo control	Tamaño del efecto* (IC 95%)
			placebo 64.744/64.782	
CCT (2010) RSL	Necesidad de revascularización	26	Tratamiento invasivo frente a menos intensivo 19.829/19.783	RR 0,66 (0,60-0,73)
			Tratamiento frente a placebo 64.744/64.782	RR 0,76 (0,73-0,80)
CORONA (2007) ECA	Infarto de miocardio no fatal	1	2.514/2.497	RR 0,8 (0,74-0,86)
CORONA (2007) ECA	Muerte de origen cardiovascular	1	2.514/2.497	RR 0,97 (0,87-1,09)
CORONA (2007) ECA	Ataque cerebrovascular	1	2.514/2.497	RR 0,85 (0,79-0,92)

*Nota:* se presentan de forma diferencial los resultados de los cinco estudios que compararon dos intervenciones diferentes a base de estatinas (intervenciones más frente a menos intensivas), y 21 estudios que compararon manejo con estatinas frente a control (placebo o no tratamiento).

\* Efecto de la disminución de eventos por cada 38 mg/dl de reducción en los niveles de colesterol LDL, durante un lapso de un año.

**Tabla 3. Resumen de la evidencia sobre efectos del tratamiento para reducción de colesterol LDL sobre los eventos vasculares mayores, según los niveles basales de colesterol**

Referencia/Tipo de estudio	Desenlaces	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Subgrupo según niveles de colesterol LDL basal	Tamaño del efecto* (IC 95%)
CCT (2010) RSL	Eventos vasculares mayores	26	Intervención, 84.573; control, 84.565	< 2 mmol/L (< 76 mg/dl)	RR 0,78 (0,61-0,99)
				≥ 2 a < 2,5 mmol/L (76 mg/dl a < 95 mg/dl)	RR 0,77 (0,67-0,89)
				≥ 2,5 a < 3,0 mmol/L (≥ 95 a < 114 mg/dl)	RR 0,77 (0,70-0,85)
				≥ 3 a < 3,5 mmol/L (≥ 114 a < 133 mg/dl)	RR 0,76 (0,70-0,82)
				≥ 3,5 mmol/L (≥ 133 mg/dl)	RR 0,80 (0,76-0,83)

\* Efecto de la disminución de eventos por cada 38 mg/dl de reducción en los niveles de colesterol LDL, durante un lapso de un año.

**Tabla 4. Resumen de la evidencia sobre efectos del tratamiento para reducción de colesterol LDL sobre los eventos vasculares mayores, según los factores de riesgo basales**

Referencia/Tipo de estudio	Desenlaces	Número de estudios	Número de participantes en cada brazo	Subgrupo según factor de riesgo basal	Tamaño del efecto* (IC 95%)
CCT (2010) RSL	Eventos vasculares mayores	26	Intervención, 84.573; control, 84.565	Enfermedad coronaria previa	RR 0,79 (0,76-0,82)
				Enfermedad vascular no coronaria	0,81 (0,71-0,92)
				Diabetes tipo 1	0,77 (0,58-1,01)
				Diabetes tipo 2	0,80 (0,74-0,86)
				Edad ≤ 65	0,78 (0,75-0,82)
				Edad > 65 a ≤ 75	0,78 (0,74-0,83)
				Edad > 75	0,84 (0,73-0,97)
				Hipertensión arterial	0,80 (0,76-0,84)
				Obesidad IMC > 30	0,78 (0,73-0,84)
Fumador	0,78 (0,73-0,84)				

\*Efecto de la disminución de eventos por cada 38 mg/dl de reducción en los niveles de colesterol LDL, durante un lapso de un año.

Como puede observarse en las tablas, se encuentra que hay una reducción de aproximadamente el 20% en el riesgo de presentar muerte de origen cardiovascular por cada 1 mmol/L de disminución en los niveles de colesterol LDL, reducción que resulta tanto clínica como estadísticamente significativa. Cabe enfatizar que reducciones mayores en los niveles de colesterol LDL conllevan reducciones igualmente mayores en el nivel de riesgo. Reducir en 2 mmol/L los niveles de colesterol LDL reduce el riesgo en aproximadamente un 40%, y disminuirlo 3 mmol/L, hasta en un 50%.

El estudio CORONA (2) no evidenció este impacto en la incidencia de muerte, dadas probablemente las características de los pacientes, quienes tenían una edad mayor y tasas más altas de muerte asociada con empeoramiento de falla cardíaca (y por tanto, no asociada únicamente con obstrucción vascular) que los pacientes incluidos en los demás estudios contemplados en la RSL. De forma similar, se encuentra que hay una reducción, clínica y estadísticamente significativa, en el riesgo de presentar IAM, ECV y necesidad de ser llevado a procedimientos de revascularización miocárdica.

A la hora de responder la pregunta respecto a las metas de manejo, resulta muy interesante observar que la reducción relativa en la incidencia de eventos vasculares mayores se presenta en todo el espectro de valores basales de colesterol LDL (tabla 3). Dicho de otra forma, los datos son compatibles con una disminución de riesgo de aproximadamente el 20% por cada 38 mg/dl de colesterol LDL, independientemente de sus valores iniciales. Este efecto ha sido demostrado claramente en pacientes

con niveles de colesterol LDL por encima de 70 mg/dl. No existe información suficiente que soporte efectos similares en pacientes con niveles de colesterol LDL inferiores a ese valor.

Por último, vale la pena resaltar que los efectos benéficos han sido demostrados en pacientes con patologías de alto riesgo (por ejemplo, pacientes con edad avanzada y eventos coronarios previos, diabéticos, obesos) y también en pacientes con riesgo basal bajo (prevención primaria) (tabla 4).

### 6.5. Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 5 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia que sustenta las recomendaciones respecto a las metas de manejo, según los niveles de riesgo. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo.

**Tabla 5. Calidad de la evidencia para las recomendaciones sobre metas de manejo**

Comparación	Desenlace	Calidad de la evidencia
Estatina frente a placebo, o intervenciones más frente a menos intensivas.	Muerte cardiovascular	⊕⊕⊕⊕ Alta
Estatina frente a placebo, o intervenciones más frente a menos intensivas.	Infarto agudo de miocardio	⊕⊕⊕⊕ Alta
Estatina frente a placebo, o intervenciones más frente a menos intensivas.	Ataque cerebrovascular	⊕⊕⊕⊕ Alta

## 6.2. Formulación de las recomendaciones

### 6.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones/Discusión

Teniendo en cuenta la evidencia presentada, resulta claro que dar manejo con estatinas disminuye de forma clínica y estadísticamente significativa el riesgo de presentar eventos cardio y cerebrovasculares (incluyendo muerte, IAM; ACV y necesidad de revascularización miocárdica), sin embargo también pone de manifiesto que los estudios desarrollados hasta el momento no utilizaron un enfoque basado en cumplir o no unas determinadas metas de manejo.

De acuerdo con los metaanálisis presentados, reducir el c-LDL basal con estatinas en 40 mg/dl, se traduce en una reducción del riesgo relativo del 20 % en los eventos cardiovasculares mayores. De igual forma una reducción del c-LDL basal aproximadamente entre 40 y 80 mg/dl se traduce en una reducción de eventos de entre 40% y 50 % respectivamente.

Esta reducción es similar independientemente de los niveles de colesterol basal y del riesgo global del paciente.

Dado que la reducción relativa de riesgo se mantiene independiente de los niveles de riesgo basal, los beneficios reales del tratamiento serán dependientes del riesgo absoluto que tiene cada paciente de presentar eventos en los siguientes 10 años. Por ejemplo en pacientes con un riesgo basal de hasta un 10% a 10 años la reducción absoluta del riesgo esperada sería como máximo del 2%, por cada 1 mmol/l que se disminuyan los niveles de colesterol LDL. Por tanto el número de pacientes que sería necesario tratar (NNT) sería de 50 para evitar 1 evento vascular mayor. En este caso podría no ser necesario tratamiento farmacológico, y podrá recomendarse cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio).

Por el contrario en pacientes con un riesgo basal de 40% a 10 años el impacto del tratamiento farmacológico sería mucho mayor. En este grupo la reducción absoluta del riesgo sería del 8 % por cada 1 mmol/l que se disminuyan los niveles de colesterol LDL, y el NNT de 12. Para disminuciones mayores de los niveles de colesterol LDL el impacto sería aún más importante. En estos pacientes resulta claro el beneficio del manejo farmacológico con estatinas de alta intensidad.

Teniendo en cuenta lo anterior, vale la pena entrar a considerar en que grupos de pacientes el riesgo basal es lo suficientemente alto para justificar manejo farmacológico, y una vez definida la necesidad de manejo farmacológico definir en qué grupos de pacientes se justifica terapia con estatinas de alta o moderada calidad.

Para definir estos grupos se tuvieron en cuenta no solo los potenciales beneficios de la terapia sobre la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares, también se consideró el riesgo de eventos secundarios y el costo potencial de aplicar las recomendaciones.

El consenso del grupo desarrollador fue aceptar las recomendaciones dadas por las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana de Corazón (ACC/AHA 2013) (3), que señala los siguientes grupos de pacientes como candidatos a manejo farmacológico, específicamente con estatinas.

1. Personas con historia de eventos cardiovasculares ateroscleróticos; es decir, pacientes con historia de eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o inestable, ACV, ataque isquémico transitorio, historia previa de revascularización coronaria o a otro nivel, o enfermedad vascular aterosclerótica de miembros inferiores).
2. Personas con niveles de c-LDL > 190 mg/dl.
3. Diabetes *mellitus*.
4. Estimado de riesgo > 10% de acuerdo con la escala de Framingham ajustada para Colombia (ver pregunta 5).

Para las personas con diagnóstico de diabetes *mellitus*, se consideró que valía la pena diferenciar aquellas que tenían un riesgo especialmente elevado, dado que ellas tendrían indicación de manejo farmacológico con estatinas de alta intensidad. El consenso del panel fue proponer manejo intensivo a las personas con diabetes *mellitus*, mayores de 40 años, que presenten asociado 1 factor de riesgo cardiovascular asociado y niveles de LDL > 70 mg/dl. Los pacientes diabéticos que no cumplan estas condiciones serán candidatos a manejo farmacológico con estatinas de intensidad moderada.

El consenso del grupo es que en estos pacientes el costo por de la intervención farmacológica es razonable (con NNT bajos) y el balance entre riesgos y beneficios es aceptable.

Adicionalmente, se discutió al interior del grupo que algunas condiciones adicionales podrían ser tenidas en cuenta a la hora de definir inicio de manejo con estatinas de moderada intensidad. Todas ellas de estar presentes podrían justificar inicio de manejo farmacológico, una vez se evalué el balance de riesgos y beneficios, así como las preferencias individuales de los pacientes:

- Niveles de colesterol c LDL > 160 mg/dl.
- Historia familiar de eventos cardio o cerebrovasculares tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).

Por último, en el grupo se discutió la probabilidad de utilizar otras mediciones como marcadores de riesgo elevado que, por lo tanto, indicarán manejo farmacológico de moderada intensidad. El consenso fue que no es aconsejable la medición rutinaria de niveles de PCR, índice tobillo-brazo o índice de calcio, dado que no se ha demostrado la relación de costo-utilidad de estas mediciones.

### **6.2.2. Consideración de beneficios y riesgos**

Como beneficios de utilizar un enfoque que relaciones al riesgo absoluto de eventos cardio o cerebrovasculares con el tratamiento (farmacológico o no farmacológico) encontramos una racionalización de los costos, al limitar el manejo farmacológico solo a aquellos en que el riesgo lo justifique. Adicionalmente se minimizaran los riesgos de eventos secundarios al evitar el uso de manejo farmacológico de alta intensidad entre personas con un riesgo absoluto bajo.

El riesgo asociado a limitar el manejo solo a aquellos que cumplan con las 4 condiciones mencionadas, es que se pueda excluir a pacientes con beneficio potencial, por lo que decidimos mantener algunas condiciones que puedan a criterio del médico y en poblaciones seleccionadas beneficiarse de la terapia.

Un riesgo adicional detectado es el uso de la escala de Framingham modificada para Colombia como estimador de riesgo en población de alto riesgo, donde no ha sido adecuadamente validada. Sin embargo, aquí predomina el criterio médico, en el cual si el profesional de la salud considera que el riesgo de eventos coronarios es mayor que el calculado, debe actuar de una manera más agresiva en lo referente al tratamiento.

### **6.2.3. Consideraciones sobre los valores y preferencias de los pacientes**

Al preguntarles a los pacientes, presentes en la discusión, sobre la importancia de utilizar unos indicadores que analicen el riesgo de un individuo para presentar eventos cardio y cerebrovasculares, manifestaron estar de acuerdo con su implementación. No hubo diferencias de opiniones al respecto.

### **6.2.4. Implicaciones sobre los recursos**

Identificar grupos de pacientes en donde el beneficio de la terapia con estatinas sea mayor, no impacta en los recursos económicos ya que la detección suele ser rápida, sencilla y clara y además permite una escogencia apropiada en el manejo farmacológico. Un manejo dirigido puede optimizar la utilización de recursos al sugerir manejo farmacológico solo para aquellos que realmente lo requieran, y con el medicamento que ofrezca un mejor balance entre costos y beneficios.

Se debe considerar que el médico debería tener al menos 30 minutos de tiempo disponible para una adecuada atención en el paciente visto por primera vez.

### **7.2.5. Recomendaciones**

**6.2.5.1.** Se recomienda definir el manejo de pacientes con dislipidemia, basados en el riesgo absoluto de presentar eventos cardio o cerebrovasculares a 10 años. Para ello debe realizarse una evaluación clínica que determine la presencia de condiciones de alto riesgo.

**Recomendación fuerte a favor de la intervención.**

#### **Puntos de buena práctica clínica**

- En dicha evaluación deberá determinarse si el paciente cumple alguna de las siguientes condiciones, que indican manejo farmacológico:
  - Historia previa de eventos coronarios agudos (incluyendo IAM y angina estable o

inestable, ACV, ataque isquémico transitorio, historia previa de revascularización coronaria o a otro nivel, o enfermedad vascular aterosclerótica de miembros inferiores).

- Hipercolesterolemia con c-LDL mayor de 190 mg/dl.
- Diabetes *mellitus*.
- Estimado de riesgo mayor de 10% de acuerdo con la escala de Framingham ajustada para Colombia.

- De no presentar ninguna de las condiciones anteriores, la evaluación clínica deberá determinar adicionalmente la presencia de entidades que podrían, en pacientes seleccionados, indicar manejo farmacológico:

- Colesterol LDL mayor de 160 mg/dl.
- Historia familiar de eventos cardio o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares de primer grado de consanguinidad (hombres menores de 55 años o mujeres menores de 65 años).

**6.2.5.2.** No se recomienda utilizar metas de niveles de colesterol LDL, para definir la intensidad del manejo farmacológico.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

#### **Puntos de buena práctica clínica**

- Se considera que en la consulta de primera vez, el tiempo que debe tener el médico de atención primaria deberá ser de al menos 30 minutos. Esto con el fin de garantizar una adecuada y completa evaluación clínica, así como asegurar una suficiente explicación al paciente sobre el significado del riesgo coronario y la indicación del tratamiento escogido con su correspondiente pronóstico.
- No es aconsejable la medición rutinaria de niveles de proteína C reactiva (PCR), índice tobillo-brazo o índice de calcio, dado que no se ha demostrado la relación de costo-utilidad de estas mediciones.

#### **6.2.6. Requisitos estructurales**

Para garantizar que el paciente reciba una intervención hipolipemiente adecuada, se debe garantizar que los criterios para inicio de manejo con estatinas de alta intensidad (incluyendo la escala de Framingham modificada para Colombia) estén fácilmente disponibles, para todos los médicos de

atención primaria. Además de su publicación en la guía, estará disponible en la página electrónica que con este fin dispone el Ministerio, y podrá ser descargada fácilmente a dispositivos móviles como PC, tabletas o teléfonos inteligentes.

#### **6.2.7. Vigencia de la recomendación**

La vigencia de las recomendaciones, la inclusión de nueva evidencia clínica o cambio en las recomendaciones, se realizarán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

#### **6.2.8. Recomendaciones de investigación**

Se requieren estudios adicionales diseñados para evaluar el impacto del tratamiento farmacológico basado en la consecución de metas de colesterol LDL.

### **Referencias**

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
2. Kjekshus J, Apetrei E. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *New Eng J Med*. 2007;357:2248-61.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New Eng J Med*. 2004;350:1495-504.
4. Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, et al. Simvastatin for secondary prevention. *JAMA*. 2013;294:2437-46.
5. Blazing MA, Wiviott SD, Fox KAA, et al. Early Intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients. *JAMA*. 2013;292:1307-16.
6. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New Eng J Med*. 2005;352:1425-35.
7. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12, 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376:1658-69.
8. Downs R, Clearfield M. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
9. Italiano GPI (Gruppo, Miocardico) della S nell'Infarto. 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;1:810-20.

10. Serruys P, De Feyter P, Macaya C. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2002;287:3215-22.
11. 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. *JAMA*. 2002;298:2998-3007.
12. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
13. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2024-31.
14. 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;44:1772-9.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomis. *Drugs*. 2004;64 (Suppl 2) :43-60.
16. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. 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;29:1478-85.
17. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *New Eng J Med*. 2009;360:1395-407.
18. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
19. Sacks F, Pfeffer M, Moye L. Number 14 the effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *New Eng J Med*. 1996;335:1001-9.
20. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes *mellitus* undergoing hemodialysis. *New Eng J Med*. 2005;353:238-48.
21. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-9.
22. Protection H, Collaborative S. Articles MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo- controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.

23. Gotto AM, Kastelein JJP, Koenig W, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *New Eng J Med.* 2008;2195-207.
24. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New Eng J Med.* 1998;339:1349-57.
25. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-63.
26. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive. *New Eng J Med.* 1997;336:153-62.
27. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER) : a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
28. Davis DR. Prevention of coronary heart disease with pravastatin. *New Eng J Med.* 1996;334:1334
29. Executive Summary of the Third Report (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Communication S.* 2001;285:2486-97.
30. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation.* 2009;120:1640-5.

## Anexo 1. Perfil GRADE de la evidencia. Metas de manejo en dislipidemia

Autores: Guía de práctica clínica de dislipidemia

Fecha: 2013-07-19

**Pregunta 6. En población adulta colombiana con dislipidemia, ¿cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardio y cerebrovasculares?**

### Bibliografía

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-812.

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Disminución en los niveles de LDL con estatinas	No manejo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Muerte cardiovascular (follow-up mean 5. 1 years; assessed with: Numero de eventos)</b>												
21	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	1242/64744 (1. 9%)	1587/64782 (2. 4%)	RR 0. 80 (0. 73 to 0. 86)	5 fewer per 1000 (from 3 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								5%		10 fewer per 1000 (from 7 fewer to 13 fewer)		
								15%		30 fewer per 1000 (from 21		

										fewer to 41 fewer)		
<b>Infarto agudo de miocardio (follow-up mean 5. 1 years; assessed with: Numero de eventos)</b>												
21	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	2310/64744 (3. 6%)	3213/64782 (5%)	RR 0. 74 (0. 69 to 0. 78)	13 fewer per 1000 (from 11 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up mean 5. 1 years; assessed with: Eventos de ACV totales (isquemicos y hemorragicos) )</b>												
21	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	1730/64744 (2. 7%)	2017/64782 (3. 1%)	RR 0. 85 (0. 80 to 0. 90)	5 fewer per 1000 (from 3 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Los RR presentados fueron ajustados por cada 1 mmol/L (38 mg/dl) de disminución en los niveles de colesterol LDL.

## 8. Manejo farmacológico con fibratos

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Angélica Higuera Moreno, Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Ángel Alberto García Peña, Daniel Fernández Ávila.

### 8. Formulación del problema

#### 8. 1. Pregunta clínica 8

**8 A.** En la población adulta con dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia, ¿el uso de fibratos, comparado con no usarlos, produce cambios sobre los siguientes eventos?

**8 B.** En la población adulta con hipertrigliceridemia aislada, o dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia, ¿el uso de estatinas combinadas con fibratos, comparado con estatinas, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares: angina, infarto agudo de miocardio (IAM) y ataque cerebrovascular (ACV).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Miopatía.
- f. Toxicidad hepática.

#### 8. 2. Fundamentación

Las dislipidemias constituyen uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (1). La dislipidemia mixta, caracterizada por un incremento en el colesterol LDL y en los triglicéridos, con una disminución en el colesterol HDL, se ha asociado a enfermedad aterosclerótica y a mayor riesgo de enfermedad coronaria (2).

Previamente ha sido demostrada la relación entre las concentraciones séricas de colesterol y el riesgo de enfermedad coronaria (3-5), siendo el principal objetivo farmacológico para la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y de la mortalidad relacionada con los mismos (6).

A lo largo de las últimas décadas también se ha acrecentado la evidencia que demuestra una fuerte asociación entre los niveles altos de triglicéridos y la enfermedad cardiovascular, lo cual constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria (7). Por tal razón, ha surgido el interés clínico en disminuir las concentraciones de triglicéridos, como parte de las estrategias terapéuticas para la prevención de la enfermedad cardiovascular (8-12). Sin embargo, aunque los fibratos han demostrado su efectividad en la elevación de los niveles de colesterol HDL y en la disminución de las concentraciones de triglicéridos (13), colesterol LDL y los remanentes de quilomicrones (14), no ha sido consistente su impacto clínico a la hora de prevenir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (6, 7, 15, 16) .

Las estatinas han demostrado disminuir sustancialmente la morbimortalidad por enfermedad coronaria, y representan el grupo farmacológico más potente para la reducción del colesterol total y del colesterol LDL (17-19). Sin embargo, a pesar del tratamiento con estatinas, en pacientes con dislipidemia mixta persiste un alto riesgo cardiovascular residual, por lo que el tratamiento con estatinas como monoterapia puede resultar insuficiente para corregir los múltiples parámetros lipídicos en dichos pacientes (20).

Aunque otras intervenciones farmacológicas dirigidas hacia distintos componentes del perfil lipídico han sido menos efectivas, el tratamiento combinado con estatinas y fibratos es útil en los pacientes con dislipidemia mixta o en casos de dislipidemia que no responden a la monoterapia (6, 21) .

Dado que aún persiste cierta incertidumbre sobre la efectividad y la seguridad de esta intervención, resulta relevante evaluar el impacto del tratamiento combinado y sus posibles beneficios adicionales sobre la monoterapia, al igual que los riesgos asociados. Eso es posible aportando herramientas para la toma de decisiones clínicas en el contexto del paciente con dislipidemia mixta o con hipertrigliceridemia aislada, así como en casos de pobre respuesta terapéutica al manejo convencional.

### 8. 3. Protocolo de revisión de la literatura

<b>Alcance y objetivo de la recomendación</b>	
Objetivo de la recomendación	Establecer opciones de tratamiento con fibratos en pacientes con hipertrigliceridemia aislada y tratamiento combinado con fibratos y estatinas en pacientes con dislipidemia mixta, para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.
Aspecto clínico	Manejo farmacológico.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial con la atención de pacientes con diagnóstico de dislipidemias, así como de pacientes con riesgo cardiovascular aumentado, en los diferentes niveles de atención.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, con diagnóstico de hipertrigliceridemia o de dislipidemia mixta.
Alternativas identificadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezafibrato como monoterapia.</li> <li>• Ciprofibrato como monoterapia.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenofibrato como monoterapia.</li> <li>• Gemfibrozilo como monoterapia.</li> <li>• Cada uno de los anteriores asociados a estatinas.</li> </ul>
Desenlaces críticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Críticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad.</li> <li>○ Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).</li> </ul> </li> <li>• <b>Importantes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Niveles de las fracciones lipídicas.</li> <li>○ Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> <li>○ Toxicidad hepática.</li> <li>○ Miopatía.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<p><b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</b> A partir del proceso de evaluación del contenido y de la evidencia de guías de práctica clínica relacionadas con el alcance y los objetivos de la guía (anexo de búsqueda y evaluación de GPC), se concluyó que todas las guías seleccionadas tenían deficiencias metodológicas, por lo cual no se incluyeron para adoptar la evidencia de las recomendaciones.</p>	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i>, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) publicadas entre enero de 2008 y principios de noviembre de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database). Se decidió limitar la búsqueda a los últimos cinco años, debido a la numerosa evidencia disponible sobre el tema, y considerando que la información primaria existente antes de esa fecha se vería incluida en los estudios secundarios publicados dentro del intervalo seleccionado. Los términos de búsqueda empleados y los resultados obtenidos se presentan en la tabla 1.</p> <p>Se identificaron doce metaanálisis (6, 7, 21-30) y una revisión sistemática de la literatura (31) que abordan el impacto del tratamiento con fibratos sobre los desenlaces seleccionados. En la tabla 2 se presentan los estudios incluidos.</p> <p>Inicialmente se planteó evaluar el uso de fibratos frente al placebo, y el uso de fibratos frente al uso de terapia combinada (fibratos y estatinas); sin embargo, considerando que las estatinas son la principal estrategia farmacológica para el manejo de las dislipidemias, resulta relevante para la práctica clínica comparar la efectividad de la terapia combinada frente al uso de estatinas como monoterapia. Por tal razón, y de acuerdo con la información disponible en la literatura, se modificó la comparación por realizar.</p> <p>No se identificaron metaanálisis que evaluaran el desenlace de porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico. Además, tomando en cuenta que hay una pregunta de esta guía de práctica clínica enfocada en evaluar la seguridad de las intervenciones farmacológicas, los desenlaces de toxicidad hepática y de miopatía asociados al tratamiento con fibratos se evaluarán en dicho capítulo.</p> <p>A continuación se realizó la actualización de la evidencia, mediante la búsqueda sistemática de artículos primarios, a partir de la última fecha de actualización de la literatura de los artículos fuente, hasta diciembre de 2013. Para este proceso se utilizaron las bases de datos de Pubmed y Embase (tabla 1), sin encontrar nuevas publicaciones relevantes.</p>
Criterios de inclusión y de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de dislipidemia mixta o de hipertrigliceridemia aislada, con o sin antecedente de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exposición:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Fibratos (bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo).</li> <li>b. Terapia combinada (estatinas y fibratos).</li> </ol> </li> <li>• <b>Comparación:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Placebo o manejo no farmacológico.</li> </ol> </li> </ul>

	<p>b. Estatinas (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, rosuvastatina).</p> <p><b>Desenlaces:</b> Mortalidad, disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV), niveles de las fracciones lipídicas, porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico, toxicidad hepática, miopatía.</p> <p><b>Idioma:</b> Publicaciones en inglés o en español.</p> <p><b>Tipos de estudio:</b> Metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios que incluyeran solo a pacientes con hipercolesterolemia aislada.</li> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>○ Estudios sobre dislipidemias familiares.</li> </ul> </li> </ul>
Selección de estudios	<p>Los trece metaanálisis elegidos fueron evaluados con la herramienta propuesta por SIGN (Amstar), por parte de dos evaluadores previamente entrenados en el uso de dicha herramienta. Se consideró que cinco de tales estudios tenían alta calidad “++”; cinco fueron de calidad aceptable “+” y tres fueron inaceptables “-”. El criterio de inclusión para ser utilizados como fuente de evidencia de la recomendación fue la calificación de calidad aceptable “+” o alta calidad “++”. En la tabla 2 se presentan los resultados de la evaluación de calidad de los estudios incluidos, los temas abordados en cada uno y la última fecha de búsqueda de la literatura.</p> <p>Dado que algunos desenlaces fueron evaluados en múltiples estudios (con el mismo sentido de la evidencia), se seleccionaron como fuente de evidencia de la recomendación los de mayor calidad (como criterio principal), y en caso de tener igual calificación de calidad, se seleccionaron aquellos con fecha de actualización más reciente.</p>
Listado de estudios incluidos y excluidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Incluidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>RSL:</i> Guo 2012 (22), Sharma 2009 (23), Manktelow 2009 (24), Zhou 2013 (7), Abourbih 2009 (25), Lee 2011 (26), Jun 2010 (6), Geng 2013 (28), Geng 2013 (29), Choi 2013 (21).</li> </ul> </li> <li>• <b>Excluidos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>RSL:</i> Fazio 2008 (31), Bruckert 2011 (27), Loomba 2010 (30).</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/encontrado
Cochrane Database of Systematic Reviews	Fibrates. mp. AND (dyslipidemia. mp. OR Hypertriglyceridemia. mp. )	Metaanálisis o RSL	2008-2013	0/5
	Fibric acids. mp. AND (dyslipidemia. mp. OR Hypertriglyceridemia. mp. )	Metaanálisis o RSL	2008-2013	0/1
Pubmed	(( (( ("Fibric Acids"[Mesh]) AND "Hypertriglyceridemia"[Mesh]) OR "Dyslipidemias"[Mesh]) ) AND "Mortality"[Mesh])	Metaanálisis o RSL	2008-2013	3/9
	("Fibric Acids"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh]	Metaanálisis o RSL	2008-2013	7/27
	(mixed[All Fields] AND ("dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields]) AND ("fibrates"[MeSH Terms] OR "fibrates"[All Fields] AND "acids"[All Fields]) OR "fibrates"[All Fields] OR "fibrates"[All Fields]) )	Metaanálisis o RSL	2008-2013	3/9

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
	((("Fibric Acids"[Mesh]) AND "Dyslipidemias"[Mesh]) OR "Hypertriglyceridemia"[Mesh])	Metaanálisis o RSL	2008-2013	0/56
	(((((("Fibric Acids"[Mesh]) OR "Clofibrate"[Mesh]) OR "Clofibric Acid"[Mesh]) OR "Bezafibrate"[Mesh]) OR "Gemfibrozil"[Mesh]) OR "Fenofibrate"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh])	Experimentos clínicos aleatorizados. Adultos	Abril 2010-Diciembre 2013	0/1
	(((((("Fibric Acids"[Mesh]) OR "Clofibrate"[Mesh]) OR "Clofibric Acid"[Mesh]) OR "Bezafibrate"[Mesh]) OR "Gemfibrozil"[Mesh]) OR "Fenofibrate"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh])	Experimentos clínicos aleatorizados. Adultos	Abril 2010-Diciembre 2013	0/29
	(((((("Fibric Acids"[Mesh]) OR "Clofibrate"[Mesh]) OR "Clofibric Acid"[Mesh]) OR "Bezafibrate"[Mesh]) OR "Gemfibrozil"[Mesh]) OR "Fenofibrate"[Mesh]) AND "Stroke"[Mesh])	Experimentos clínicos aleatorizados. Adultos	Abril 2010-Diciembre 2013	0/1
	((("Fibric Acids"[Mesh]) OR "Gemfibrozil"[Mesh]) OR "Bezafibrate"[Mesh]) OR "Fenofibrate"[Mesh]) AND "Myocardial Infarction"[Mesh])	Experimentos clínicos aleatorizados. Adultos	Junio 2007-Diciembre 2013	0/9
	((("Clofibrate"[Mesh]) OR "Bezafibrate"[Mesh]) OR "Gemfibrozil"[Mesh]) OR "Fenofibrate"[Mesh]) AND "Stroke"[Mesh])	Experimentos clínicos aleatorizados. Adultos	Diciembre 2011-Diciembre 2013	0/0
	((((((((((("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]) OR "Simvastatin"[Mesh]) OR "Pravastatin"[Mesh]) OR "rosuvastatin" [Supplementary Concept]) OR "atorvastatin" [Supplementary Concept]) OR "Lovastatin"[Mesh]) AND "Fibric Acids"[Mesh]) OR "Clofibrate"[Mesh]) OR "Gemfibrozil"[Mesh]) OR "Bezafibrate"[Mesh]) OR "Fenofibrate"[Mesh]) AND "Drug Therapy, Combination"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh])	Experimentos clínicos. Adultos	Junio de 2009-Diciembre 2013	0/11
CRD database	Fibrates AND (Hypertriglyceridemia OR Dyslipidemia)	Metaanálisis o RSL	2008-2013	1/5
	(Dyslipidemia OR Hypertriglyceridemia) AND Fibric acids	Metaanálisis o RSL	2008-2013	0/4
Embase	'fibric acid derivative'/exp OR 'clofibrate'/exp OR 'clofibric acid'/exp OR 'bezafibrate'/exp OR 'gemfibrozil'/exp OR 'fenofibrate'/exp AND 'mortality'/exp	Experimentos clínicos aleatorizados. Adultos	Abril 2010-Diciembre 2013	0/7
	'fibric acid derivative'/exp OR 'clofibrate'/exp OR 'clofibric acid'/exp OR 'bezafibrate'/exp OR 'gemfibrozil'/exp OR 'fenofibrate'/exp AND 'cardiovascular disease'/exp	Experimentos clínicos aleatorizados. Adultos		0/59
	'fibric acid derivative'/exp OR 'gemfibrozil'/exp OR 'bezafibrate'/exp OR 'fenofibrate'/exp AND 'acute heart infarction'/exp	Experimentos clínicos aleatorizados.	Junio 2007-Diciembre 2013	0/5

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ encontrado
		Adultos		
	'clofibrate'/exp OR 'bezafibrate'/exp OR 'gemfibrozil'/exp OR 'fenofibrate'/exp AND 'cerebrovascular accident'/exp	Experimentos clínicos aleatorizados. Adultos	Diciembre 2011- Diciembre 2013	0/4
	'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp OR 'simvastatin'/exp OR 'pravastatin'/exp OR 'rosuvastatin'/exp OR 'atorvastatin'/exp AND 'fibric acid derivative'/exp OR 'clofibrate'/exp OR 'gemfibrozil'/exp OR 'bezafibrate'/exp OR 'fenofibrate'/exp AND 'drug combination'/exp AND 'cardiovascular disease'/exp	Experimentos clínicos. Adultos	Junio de 2009- Diciembre 2013	0/1

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos y temas abordados**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados	Última fecha de búsqueda
Guo 2012 (22)	+	Terapia combinada (estatinas-fenofibrato) frente a monoterapia (estatinas) /toxicidad hepática, miopatía.	Marzo de 2011
Sharma 2009 (23)	++	Terapia combinada (dosis baja de estatinas-fibratos) frente a monoterapia (dosis alta de estatinas) /mortalidad, niveles de fracciones lipídicas, toxicidad hepática, miopatía.	Mayo de 2009
Manktelow 2009 (24)	++	Prevención secundaria. Clofibrato frente a placebo/mortalidad, ACV.	Diciembre de 2008
Zhou 2013 (7)	++	Fibratos frente a placebo/ACV.	Diciembre de 2011
Abourbih 2009 (25)	+	Fibratos frente a placebo/mortalidad, IAM.	Junio de 2007
Lee 2011 (26)	+	Fibratos frente a placebo/eventos cardiovasculares.	Abril de 2010
Jun 2010 (6)	++	Fibratos frente a placebo/mortalidad, mortalidad cardiovascular, eventos coronarios, ACV.	Marzo de 2010
Geng 2013 (28)	+	Terapia combinada (estatinas-fenofibrato) frente a monoterapia (estatinas) /toxicidad hepática, miopatía.	Junio de 2012
Geng 2013 (29)	+	Terapia combinada (Estatinas-fibratos) frente a monoterapia (estatinas) / Toxicidad hepática, miopatía.	Año de 2012
Choi 2013 (21)	++	Terapia combinada (estatinas-fibratos) frente a monoterapia (estatinas) /niveles de fracciones lipídicas, toxicidad hepática, miopatía.	Enero de 2013

La evaluación de la calidad se presenta de acuerdo con las recomendaciones de SIGN, basadas en una evaluación sistemática de la capacidad de los estudios para minimizar los sesgos: ++ se refiere a estudios de

buena calidad con características que minimizan adecuadamente la posibilidad de sesgos; + implica calidad intermedia con control parcial del potencial de sesgos, y - se refiere a estudios de mala calidad con alto riesgo de sesgos.

#### **8.4. Resumen de los hallazgos**

##### **8.4.1. Fibratos como monoterapia**

El metaanálisis de Jun (6) evaluó el impacto del tratamiento con fibratos sobre los desenlaces cardiovasculares, en 18 estudios comparados frente a placebo que incluyeron a un total de 45 058 participantes, con un tiempo de seguimiento que varió desde un año hasta 8 años (8, 12, 15, 16, 32-45). De los estudios incluidos, 11 se hicieron en población de prevención secundaria (8, 15, 16, 33, 36-39, 41, 42, 44) , 4 en población de prevención primaria (12, 32, 43, 45) y los 3 restantes incluyeron ambos tipos de población (prevención primaria y secundaria) (34, 40, 46). Sin embargo, no fue claro el porcentaje de pacientes incluidos que presentaron dislipidemia mixta o hipertrigliceridemia aislada.

Hubo 16 estudios que evaluaron la mortalidad (8, 12, 15, 16, 32-34, 36-38, 41-46), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar fibratos frente a placebo (RR 1, 00, IC 95% 0, 93; 1, 08). El desenlace de mortalidad cardiovascular fue reportado en 6 estudios (34, 41, 42, 45-47) ; nuevamente, sin encontrar ningún impacto del tratamiento con fibratos sobre el riesgo de muerte cardiovascular (RR 0, 97 IC 95% 0, 88; 1, 07).

En cuanto a los niveles de fracciones lipídicas, se hallaron cambios significativos asociados con el manejo con fibratos, en los niveles de colesterol LDL (DM -13, 89 mg/dl, IC 95% -22, 77; -5, 01), colesterol HDL (DM 1, 93 mg/dl, IC 95% 0, 38; 3, 86), colesterol total (DM -16, 98 mg/dl, IC 95% -25, 86; -8, 49) y triglicéridos (DM -42, 48 mg/dl, IC 95% -61, 06; -24, 78). Aunque todas las diferencias son estadísticamente significativas, clínicamente resultan en una discreta disminución tanto en los valores de colesterol LDL como en el colesterol total, y en una reducción moderada en los niveles de triglicéridos. El incremento en los valores de colesterol HDL no se consideró clínicamente significativo.

Vale la pena destacar que se halló heterogeneidad en estos resultados, con valores de  $I^2$  entre 95% y 98% para todas las fracciones lipídicas, lo que limita seriamente la aplicación y el análisis de las conclusiones derivadas de estos estudios.

Dado que el metaanálisis de Jun (6) no evaluó el desenlace de infarto agudo de miocardio, se eligió el metaanálisis de Abourbih (25) , que analizó el efecto del tratamiento con fibratos sobre los desenlaces cardiovasculares en 20 estudios comparados frente a placebo, con un tiempo de seguimiento entre 8 y 322

semanas y un total de 25 655 participantes, con predominio de dislipidemia mixta (12, 15, 16, 36, 43, 46, 48-61). De los estudios incluidos, 5 evaluaron este desenlace (12, 15, 16, 46, 56), encontrando diferencias clínica y estadísticamente significativas, logrando una disminución del 22% en los eventos de infarto agudo de miocardio asociado al tratamiento con fibratos (OR 0, 78, IC 95% 0, 69; 0, 89). Respecto al desenlace de mortalidad, se encontraron resultados similares a los reportados en el estudio de Jun (6) (OR 1, 05, IC 95% 0, 95; 1, 15).

El metaanálisis de Zhou (7) evaluó el impacto del tratamiento con fibratos en la prevención del ACV, incluyendo 10 experimentos clínicos controlados, comparados contra placebo, con un total de 37 791 participantes y un tiempo de seguimiento entre 30 y 104 meses. De dichos experimentos clínicos, 9 fueron realizados en población de prevención secundaria (15, 16, 33, 34, 36, 41, 42, 46, 62) , y el estudio restante se llevó a cabo en pacientes con dislipidemia (32) . Se encontró que el tratamiento con fibratos no tuvo ningún efecto sobre el riesgo de presentar ACV (RR 1, 02, IC 95% 0, 90; 1, 16).

Dentro de las limitaciones del presente estudio, se encontró un sesgo de publicación ( $p = 0, 034$ ); sin embargo, al realizar análisis de sensibilidad se obtuvieron resultados similares.

De igual forma, el resultado que se halló en el metaanálisis de Zhou (7) sobre el impacto del tratamiento con fibratos en la prevención del ACV, es concordante con lo reportado por otros autores. En el metaanálisis de Manktelow (24) tampoco se encontraron diferencias significativas en este desenlace al comparar fibratos frente a placebo en pacientes con antecedente de ACV o de ataque isquémico transitorio (OR 1, 48, IC 95% 0, 94; 2, 30). Adicionalmente, en el metaanálisis de Jun (6) no se encontró evidencia de un efecto protector asociado al uso de fibratos en el riesgo de presentar ACV (RR 1, 03, 0, 91; 1, 16).

En la tabla 3 se presentan los resultados del impacto del tratamiento con fibratos frente a placebo en los desenlaces cardiovasculares o cerebrovasculares y en las fracciones lipídicas.

**Tabla 3. Resumen de la evidencia sobre el impacto del tratamiento con fibratos como monoterapia**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención / grupo control	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)
Jun 2010 M-A	Fibratos	16	Total de participantes: 44 813	Mortalidad global	RR 1, 00 (0, 93; 1, 08)
		6	Total de participantes 22 066	Mortalidad cardiovascular	RR 0, 97 (0, 88; 1, 07)
		3	Fibratos/ Placebo 7138/7133	Colesterol LDL	DM -13, 89 mg/dl (-22, 77; -5, 01)

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención / grupo control	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)
		3	Fibratos/ Placebo 7138/7133	Colesterol HDL	DM 1,93 mg/dl (0,38; 3,86)
		4	Fibratos/ Placebo 7517/7515	Colesterol total	DM -16,98 mg/dl (-25,86; -8,49)
		4	Fibratos/ Placebo 7517/7515	Triglicéridos	DM -42,48 mg/dl (-61,06; -24,78)
Zhou 2013 M-A	Fibratos	10	Fibratos/ Placebo 18 075/19 716	Ataque cerebrovascular	RR 1,02 (0,90; 1,16)
Abourbih 2009 M-A	Fibratos	5	Fibratos/ Placebo 10069/10056	IAM	OR 0,78 (0,69; 0,89)

Abreviaturas: M-A: Metaanálisis, RR: Riesgo relativo, OR: Odds ratio, DM: Diferencia de medias.

#### 8.4.2. Terapia combinada de fibratos con estatinas

El metaanálisis de Sharma (23) evaluó el impacto del tratamiento combinado con estatinas y otros agentes hipolipemiantes frente a la monoterapia con estatinas en adultos; principalmente en pacientes con requerimiento de tratamiento intensivo (aquellos con riesgo cardiovascular > 20% según la escala de Framingham, colesterol LDL basal  $\geq$  190 mg/dl, o ambos), comparando la misma estatina en terapia combinada frente a monoterapia en dosis alta. Aunque, en el análisis se incluyeron estudios de prevención tanto primaria como secundaria, realizados en pacientes con diferente riesgo cardiovascular y empleando diferentes dosis de estatinas.

La definición de dosis altas de estatinas abarca: Atorvastatina 40-80 mg, simvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40-80 mg, pravastatina 80 mg y lovastatina 80 mg. Las concentraciones inferiores fueron clasificadas como dosis baja.

En total se identificaron 11 experimentos clínicos controlados que evaluaron la terapia combinada de estatinas y fibratos (fenofibrato 200 mg/día, gemfibrozilo 1200 mg/día) frente a estatinas como monoterapia, con un total de 1991 participantes (60, 63-72). El promedio de edad fue de 55 años y el tiempo de seguimiento fue variable, desde 12 hasta 92 semanas.

Este metaanálisis incluyó 2 estudios que reportaron mortalidad (60, 66), con 312 participantes; sin embargo, el tiempo de seguimiento fue demasiado corto (12-18 semanas), lo cual hizo muy escasos los eventos, registrando solo 3 muertes en total (OR 0, 28, IC 95% 0, 03; 2, 97).

El desenlace de IAM fue evaluado en 2 estudios (60, 65) con 194 participantes, en los que se reportó solo un evento (OR 0, 31, IC 95% 0, 01; 7, 77). Para ambos desenlaces, el bajo poder del estudio no permitió evaluar si existen diferencias significativas.

En cuanto al porcentaje de cambio en los niveles de colesterol LDL, se incluyeron 2 estudios (66, 67) , realizados en 304 pacientes diabéticos que requerían tratamiento hipolipemiente intensivo, con un tiempo de seguimiento de 12 y 18 semanas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar terapia combinada frente a monoterapia (DM 4, 82%, IC 95% -0, 35; 9, 99).

El porcentaje de cambio en los niveles de colesterol HDL fue evaluado en 3 estudios (64, 66, 67), con un total de 964 participantes y un periodo de seguimiento entre 12 y 18 semanas; se encontró un aumento del 7, 44% respecto al valor basal a favor de la terapia combinada, diferencia que resulta significativa estadísticamente, pero no clínicamente (DM 7, 44%, IC 95% 4, 95; 9, 92).

También se identificaron 2 estudios (66, 68) que evaluaron la consecución de metas de tratamiento en los niveles de colesterol LDL en pacientes con diabetes *mellitus* que requerían tratamiento intensivo, comparando terapia combinada frente a monoterapia. Sin embargo, se halló heterogeneidad en los resultados ( $I^2$ : 84, 31%), por lo que no fue posible metaanalizarlos.

El metaanálisis de Choi (21) , publicado en 2013, evaluó la eficacia del tratamiento con estatinas como monoterapia respecto al tratamiento combinado de estatinas con fibratos en nueve estudios realizados en pacientes con dislipidemia, observando un predominio de dislipidemia mixta en los estudios incluidos (60, 64, 65, 68, 73-77). En este estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado, disminuyendo tanto el colesterol total como los triglicéridos y el colesterol LDL e incrementando el colesterol HDL. Sin embargo, aunque el tamaño del efecto fue moderado en la mayoría de estos resultados, la metodología empleada para metaanalizar los datos no permite calcular la magnitud del cambio para cada una de las fracciones lipídicas, lo cual impide interpretar estos resultados en términos de efectividad clínica. Razón por la cual, a pesar de ser un estudio más reciente, se tomó como fuente de evidencia para el desenlace de fracciones lipídicas el metaanálisis de Sharma (23) .

En la tabla 4 se presentan los resultados del impacto de la terapia combinada frente a monoterapia.

**Tabla 4. Resumen de la evidencia sobre el impacto de la terapia combinada de estatinas y fibratos frente a estatinas como monoterapia**

Referencia/ Tipo de estudio	Intervención	Número de estudios	Número de participantes en grupo intervención/ grupo control	Desenlaces	Tamaño del efecto (IC 95%)
Sharma 2009 M-A	Terapia combinada (Fibratos y estatinas)	2	Terapia combinada/ Monoterapia 188/124	Mortalidad	OR 0,28 (0,03; 2,97)
		2	Total de participantes: 194	IAM	OR 0,31 (0,01; 7,77)
		2	Terapia combinada/ Monoterapia 153/151	Colesterol LDL	DM 4,82% (-0,35; 9,99)
		3	Total de participantes: 964	Colesterol HDL	DM 7,44% (4,95; 9,92)

Abreviaturas: M-A: Metaanálisis, OR: Odds ratio, DM: Diferencia de medias.

### 8.5. Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 5 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia incluida para cada una de las intervenciones y los desenlaces, y sobre lo cual se elabora la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo ##.

**Tabla 5. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre tratamiento farmacológico con fibratos**

Intervención	Desenlace	Calidad de la evidencia
Fibratos como monoterapia	Mortalidad	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Mortalidad cardiovascular	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Ataque cerebrovascular	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	IAM	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Colesterol LDL	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Colesterol HDL	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Colesterol total	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Triglicéridos	⊕⊕⊕⊖ Moderada
Terapia combinada de fibratos con estatinas	Mortalidad	⊕⊕⊖⊖ Baja
	IAM	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Colesterol LDL	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Colesterol HDL	⊕⊕⊕⊖ Moderada

## 8.2. Formulación de las recomendaciones

### 8.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión

De acuerdo con la evidencia presentada, se dio una reducción del 22% en el riesgo de presentar IAM al emplear fibratos como monoterapia, sin que hubiera cambios significativos en los otros desenlaces cardiovasculares (mortalidad global, mortalidad cardiovascular y ACV). En cuanto a los niveles de fracciones lipídicas, se observó una reducción significativa en los niveles de triglicéridos y un discreto cambio en los niveles de colesterol LDL y en el colesterol total.

Al evaluar terapia combinada de fibratos con estatinas frente a estatinas como monoterapia, no se encontraron cambios significativos en los desenlaces cardiovasculares (mortalidad, IAM); tampoco tuvo impacto sobre los niveles de fracciones lipídicas (LDL y HDL). Sin embargo, se encontraron serias limitaciones metodológicas que comprometen la calidad de esta evidencia; principalmente, las derivadas de un tamaño de muestra pequeño y un tiempo de seguimiento corto, más un escaso número de eventos.

Por todo lo anterior, y teniendo en cuenta la pobre calidad de la evidencia sobre el impacto de la terapia combinada de fibratos con estatinas, no es razonable formular una recomendación a favor de esta intervención.

Adicionalmente, durante el proceso de elaboración de la presente guía se publicó la versión preliminar de la *Guía para el tratamiento del colesterol para reducir el riesgo cardiovascular aterosclerótico en adultos*, del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA 2013) (78), por lo que se evaluó su calidad y se consideró apta para ser incluida como fuente de evidencia. A raíz de ello se encontró que no hay una reducción adicional en el riesgo de presentar eventos cardiovasculares o cerebrovasculares al asociar otras terapias farmacológicas al tratamiento con estatinas, lo cual, a su vez, es consistente con los resultados presentados en este protocolo. Así pues, no se identificó evidencia adicional que modificara la dirección de las recomendaciones formuladas por el grupo desarrollador.

### 8.2.2. Consideración de beneficios y riesgos

Dentro de los beneficios de la terapia con fibratos como monoterapia se encuentra la disminución de los eventos de IAM y la reducción en los niveles de triglicéridos, sin que se identificaran riesgos clínicamente significativos asociados a esta intervención.

En cuanto a la terapia combinada, la evidencia disponible no muestra beneficios respecto a la prevención de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, aunque tampoco se halló un incremento significativo en el riesgo de presentar efectos adversos serios (pregunta 14).

### **8.2.3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes**

Durante la reunión para formular recomendaciones se contó con la participación de los representantes de los pacientes, quienes siguieron atentamente la discusión clínica y declararon comprender y estar de acuerdo con los planteamientos realizados sobre el uso de fibratos.

### **8.2.4. Implicaciones sobre los recursos**

No se hizo evaluación económica del uso de recursos para la implementación de las recomendaciones sobre el uso de fibratos.

### **8. 2. 5. Recomendaciones**

**8.2.5.1.** En personas con una hipertrigliceridemia mayor o igual a 500 mg/dl se sugiere iniciar tratamiento farmacológico con fibratos y estudiar la causa de base.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**8.2.5.2.** No se recomienda el uso de fibratos como primera línea de tratamiento para personas con dislipidemia mixta, cuando los niveles de triglicéridos sean menores que 500 mg/dl.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención**

**8.2.5.3.** Se sugiere el uso de fibratos en personas que presenten dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia (menor de 500 mg/dl) y que presenten intolerancia o contraindicación para el uso de estatinas.

**Recomendación débil a favor de la intervención**

**8.2.5.4.** Se sugiere no usar la terapia combinada de fibratos con estatinas como primera línea de tratamiento para dislipidemia mixta con predominio de la hipertrigliceridemia.

**Recomendación débil en contra de la intervención**

### **8. 2. 6. Requisitos estructurales**

No se identificó ningún requisito estructural para implementar las recomendaciones.

### 8. 2. 7. Vigencia de la recomendación

La vigencia de las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico con fibratos, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se llevarán a cabo según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

### 8. 2. 8. Recomendaciones de investigación

Se requieren estudios adicionales diseñados para evaluar el impacto de la terapia combinada de fibratos con estatinas sobre la prevención de eventos cardiovasculares, con un tamaño de muestra y un tiempo de seguimiento adecuados para detectar dichos eventos.

## Referencias

1. Sofat R, Hingorani AD, Smeeth L, et al. Separating the mechanism-based and off-target actions of cholesteryl ester transfer protein inhibitors with CETP gene polymorphisms. *Circulation*. 2010;121:52-62.
2. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10, 158 incident cases among 262, 525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115:450-8.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16:434-44.
4. Chen Z, Peto R, Collins R, et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ*. 1991;303:276-82.
5. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55, 000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
6. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
7. Zhou Y-H, Ye X-F, Yu F-F, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention. *BMC Neurol*. 2013;13:1.
8. Frick MH, Syväne M, Nieminen MS, et al. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. Lipid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. *Circulation*. 1997;96:2137-43.
9. Syväne M, Nieminen MS, Frick MH, et al. Associations between lipoproteins and the progression of coronary and vein-graft atherosclerosis in a controlled trial with gemfibrozil in men with low baseline levels of HDL cholesterol. *Circulation*. 1998;98:1993-9.
10. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2009;8:453-63.

11. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990;82:495-506.
12. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237-45.
13. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJP, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:185-97.
14. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2007;357:1009-17.
15. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-7.
16. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:410-8.
17. Davidson MH, Robinson JG. Safety of aggressive lipid management. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1753-62.
18. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97:89C-94C.
19. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170, 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
20. Fruchart J-C, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5:319-35.
21. Choi HD, Shin WG. Safety and efficacy of statin treatment alone and in combination with fibrates in patients with dyslipidemia: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:1-10
22. Guo J, Meng F, Ma N, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110:1296-301.
23. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2009;151:622-30.
24. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009:CD002091.
25. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med*. 2009;122:962. e1-8.
26. Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-8.
27. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267-72.

28. Geng Q, Ren J, Chen H, et al. Adverse events following statin-fenofibrate therapy versus statin alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40:219-26.
29. Geng Q, Ren J, Chen H, et al. Adverse events of statin-fenofibric acid versus statin monotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:181-8.
30. Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates-a pooled meta-analysis. *Am J Ther*. 2010;17:e182-8.
31. Fazio S. Management of mixed dyslipidemia in patients with or at risk for cardiovascular disease: a role for combination fibrate therapy. *Clin Ther*. 2008;30:294-306.
32. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J*. 1978;40:1069-118.
33. Acheson J, Hutchinson EC. Controlled trial of clofibrate in cerebral vascular disease. *Atherosclerosis*. 1972;15:177-83.
34. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes *mellitus*. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
35. 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;366:1267-78.
36. Meade T, Zuhrie R, Cook C, et al. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325:1139.
37. Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *Br Med J*. 1971;4:767-75.
38. Ischaemic heart disease: a secondary prevention trial using clofibrate. Report by a research committee of the Scottish Society of Physicians. *Br Med J*. 1971;4:775-84.
39. Emmerich K-H, Poritis N, Stelmane I, et al. [Efficacy and safety of etofibrate in patients with non-proliferative diabetic retinopathy]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2009;226:561-7.
40. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357:905-10.
41. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360-81.
42. The treatment of cerebrovascular disease with clofibrate. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study of Atherosclerosis, Neurology Section. *Stroke*. 1973;4:684-93.
43. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*. 1998;21:641-8.

44. Koenig W, Hoffmeister HM, Nilsson J, et al. Bezafibrate following acute myocardial infarction: important findings from the bezafibrate coronary atherosclerosis intervention trial. *Fibrinol Proteol.* 1997;11:159-62.
45. Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, et al. Diabetes Intervention Study. Multi-intervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care.* 1991;14:308-17.
46. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes *mellitus* (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849-61.
47. Meade TW. Design and intermediate results of the Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction (LEADER) \* trial of bezafibrate in men with lower extremity arterial disease [ISRCTN4119421]. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2:195-204.
48. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer J-C, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation.* 2003;107:1733-7.
49. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera B, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia. *Am Heart J.* 2007;153:335.e1-8.
50. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J.* 2005;26:897-905.
51. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, et al. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med.* 1987;83:50-9.
52. Davidson MH, Bays HE, Stein E, et al. Effects of fenofibrate on atherogenic dyslipidemia in hypertriglyceridemic subjects. *Clin Cardiol.* 2006;29:268-73.
53. Krempf M, Rohmer V, Farnier M, et al. Efficacy and safety of micronised fenofibrate in a randomised double-blind study comparing four doses from 200 mg to 400 mg daily with placebo in patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Metab.* 2000;26:184-91.
54. Seidehamel RJ. Fenofibrate in type IV and type V hyperlipoproteinemia. *Cardiology.* 1989;76 (Suppl 1) :23-8.
55. Paucullo P, Borgnino C, Paoletti R, et al. Efficacy and safety of a combination of fluvastatin and bezafibrate in patients with mixed hyperlipidaemia (FACT study). *Atherosclerosis.* 2000;150:429-36.
56. Frick MH, Heinonen OP, Huttunen JK, et al. Efficacy of gemfibrozil in dyslipidaemic subjects with suspected heart disease. An ancillary study in the Helsinki Heart Study frame population. *Ann Med.* 1993;25:41-5.
57. Vinik AI, Colwell JA. Effects of gemfibrozil on triglyceride levels in patients with NIDDM. Hyperlipidemia in Diabetes Investigators. *Diabetes Care.* 1993;16:37-44.

58. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Cole T, et al. Effects of regular and extended-release gemfibrozil on plasma lipoproteins and apolipoproteins in hypercholesterolemic patients with decreased HDL cholesterol levels. *Atherosclerosis*. 1996;127:113-22.
59. Avogaro A, Piliago T, Catapano A, et al. The effect of gemfibrozil on lipid profile and glucose metabolism in hypertriglyceridaemic well-controlled non-insulin-dependent diabetic patients. For the Gemfibrozil Study Group. *Acta Diabetol*. 1999;36:27-33.
60. Wiklund O, Angelin B, Bergman M, et al. Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1993;94:13-20.
61. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Effects of a potent and selective PPAR-alpha agonist in patients with atherogenic dyslipidemia or hypercholesterolemia: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2007;297:1362-73.
62. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*. 2005;142:95-104.
63. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin versus four statin-fibrate combinations in patients with familial combined hyperlipidaemia. *J Cardiovasc Risk*. 2002;9:33-9.
64. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:462-8.
65. Derosa G, Cicero AEG, Bertone G, et al. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes *mellitus*, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2004;26:1599-607.
66. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, et al. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64:137-51.
67. Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 ;48:396-401.
68. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, et al. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care*. 2002;25:1198-202.
69. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes. *Metabolism*. 2005;54:1065-74.
70. Napoli C, Lepore S, Chiariello P, et al. Long-term Treatment with pravastatin alone and in combination with gemfibrozil in familial type iib hyperlipoproteinemia or combined hyperlipidemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 1997;2:17-26.
71. Smit JW, Jansen GH, de Bruin TW, et al. Treatment of combined hyperlipidemia with fluvastatin and gemfibrozil, alone or in combination, does not induce muscle damage. *Am J Cardiol*. 1995;76:126A-8.

72. Shah HD, Parikh KH, Chag MC, et al. Beneficial effects of the addition of fenofibrate to statin therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary interventions. *Exp Clin Cardiol.* 2007;12:91-6.
73. Kontopoulos AG, Athyros VG, Papageorgiou AA, et al. Effects of simvastatin and ciprofibrate alone and in combination on lipid profile, plasma fibrinogen and low density lipoprotein particle structure and distribution in patients with familial combined hyperlipidaemia and coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 1996;7:843-50.
74. Fegan PG, Shore AC, Mawson D, et al. Microvascular endothelial function in subjects with Type 2 diabetes and the effect of lipid-lowering therapy. *Diabet Med.* 2005;22:1670-6.
75. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1649-53.
76. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SAT, et al. Fenofibrate, simvastatin and their combination in the management of dyslipidaemia in type 2 diabetic patients. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1973-83.
77. Constantinides A, de Vries R, van Leeuwen JJJ, et al. Simvastatin but not bezafibrate decreases plasma lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> mass in type 2 diabetes *mellitus*: relevance of high sensitive C-reactive protein, lipoprotein profile and low-density lipoprotein (LDL) electronegativity. *Eur J Intern Med.* 2012;23:633-8.
78. Stone NJ, Robinson J, 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. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2013 [citado 2013 dic. 11]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239923>.

## 9. Manejo farmacológico con ácido nicotínico

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Ángel Alberto García Peña, Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Daniel Fernández Ávila, Angélica Higuera Moreno, Gregorio Sánchez Vallejo.

## 9. Formulación del problema

### 9. 1. Pregunta Clínica 9

En población adulta con dislipidemia mixta, ¿el uso de ácido nicotínico combinado con estatinas, comparado con ácido nicotínico solo, o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Rubicundez.
- f. Hepatotoxicidad.

### 9. 2. Fundamentación

El ácido nicotínico (niacina) fue descubierto en 1867 por Huber, como un derivado del proceso de oxidación de la nicotina; es, biológicamente hablando, el precursor de dos coenzimas que intervienen en reacciones de óxido-reducción: el nicotín adenín dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) y el nicotín adenín dinucleótido fosfato (NADP<sup>+</sup>), las cuales ejercen su actividad como coenzimas en reacciones anabólicas y catabólicas de carbohidratos, proteínas y grasas.

La introducción de la niacina como agente hipolipemiante data de hace más de 50 años, en su forma de liberación inmediata, y posteriormente, en forma de liberación prolongada, para reducir sus efectos secundarios (1) y potenciar el efecto benéfico sobre las lipoproteínas; en especial, en pacientes con LDL elevado, HDL bajo, TG elevados y colesterol no HDL elevado, consideraciones que lo hacen un medicamento atractivo, por su perfil farmacológico, para el manejo de múltiples tipos de dislipidemias, con un efecto benéfico, dada la disminución de eventos cardiovasculares (2). Sin embargo, su regular tolerancia, por efectos gastrointestinales, musculares, y, principalmente, los asociados a la piel, como la rubicundez facial (*flushing*),

disminuyó parcialmente con posterioridad al ingreso de formas de liberación sostenida y asociación al laropiprant.

Respecto a las posibles explicaciones del beneficio adicional que provee el uso de niacina asociado al tratamiento con estatinas y a la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares, se han demostrado propiedades antiinflamatorias, relacionadas con la disminución de la lipoproteína lipasa asociada a fosfolipasa A2, la reducción en los niveles de proteína C reactiva (PCR), las quimioquinas proaterogénicas y el cambio en las concentraciones séricas de adiponectina.

Con el advenimiento y el desarrollo de las estatinas y su consolidación con manejo de primera línea en múltiples tipos de dislipidemia, con un adecuado perfil de seguridad y efectividad, el ácido nicotínico fue desplazado paulatinamente a una segunda línea de tratamiento para pacientes con intolerancia al tratamiento con estatinas, o como coadyuvante para lograr las metas de reducción de las fracciones lipídicas.

Considerando la gran variabilidad de las estrategias en la práctica clínica para el uso de la terapia, las posibles combinaciones y el escenario actual para usar esta terapia en la población colombiana, se procedió a hacer una revisión de la literatura que permitiera evaluar la evidencia disponible.

A continuación se exponen el proceso de revisión y los hallazgos más relevantes.

### 9. 3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Determinar si en la población adulta con dislipidemia mixta el uso del ácido nicotínico combinado con estatinas, comparado con ácido nicotínico solo, o con no usarlas, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares.
Aspecto clínico	Tratamiento.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial con la prevención primordial y primaria o la atención de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención, así como con pacientes de diagnóstico establecido o riesgo cardiovascular aumentado.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, con dislipidemia.
Alternativas identificadas	Tratamiento con ácido nicotínico solo. Tratamiento con ácido nicotínico más estatina. Placebo.
Desenlaces críticos e importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Críticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad.</li> <li>○ Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).</li> </ul> </li> <li>• <b>Importantes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Niveles de fracciones lipídicas.</li> <li>○ Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rubicundez facial (<i>flushing</i>).</li> <li>○ Hepatotoxicidad.</li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<p><b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</b></p> <p>El proceso de búsqueda, evaluación de calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica desarrolladas hasta el momento para dislipidemias (anexo: búsqueda y evaluación de GPC), concluyó que todas las guías identificadas tenían deficiencias metodológicas, por lo cual no se incluyeron para adopción de la evidencia. Sin embargo, se considera que esas guías tienen amplia aceptación en Colombia, y por ello la información será utilizada como evidencia indirecta, en caso de que sea requerida para un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	Se hizo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i> , para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicadas desde enero de 2008 hasta junio de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database). De igual forma, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios primarios (Pubmed, Embase) y de literatura. Posteriormente se actualizó la evidencia, mediante la búsqueda sistemática de artículos primarios a partir de la última fecha de actualización de la literatura de los artículos fuente, utilizando las bases de datos de Pubmed y Embase. En dicho proceso, en revisión hasta junio de 2013, se incluyeron para evaluación los siguientes artículos: (1-9), que incluyen revisiones y artículos primarios a pacientes en prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular, modificaciones en las fracciones lipídicas, eventos adversos y un protocolo de la fundación Cochrane, el cual se encuentra en desarrollo. En la tabla 1 se muestran la estrategia de búsqueda y los resultados encontrados.
Criterios de inclusión y de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: colombianos mayores de 18 años.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exposición:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tratamiento con ácido nicotínico solo.</li> <li>○ Tratamiento con ácido nicotínico más estatina.</li> <li>○ Placebo.</li> </ul> </li> <li>• <b>Desenlaces:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad, disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, IAM, angina, ACV. Cambios en los niveles de fracciones lipídicas, % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico. Rubicundez facial (Flushing).</li> </ul> </li> <li>• <b>Escenarios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prevención primaria y secundaria.</li> </ul> </li> <li>• <b>Idioma:</b> Publicaciones en inglés o en español.</li> <li>• <b>Tipos de estudio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura.</li> <li>○ Estudios primarios de cohortes o ensayos clínicos.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>○ Estudios de dislipidemias familiares.</li> <li>○ Estudios en la población pediátrica.</li> </ul> </li> </ul>
Selección de estudios	El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada “+” de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica.
Listado de estudios incluidos y excluidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Incluidos:</b> (1-10)</li> <li>• <b>Excluidos:</b> (3, 5, 9)</li> </ul>

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección**

Base de Datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/ Encontrado
Cochrane	niacin. mp. AND dyslipidemia. mp.	RSL y metaanálisis	2008-2013	0/4
Cochrane	niacin. mp. AND cardiovascular disease. mp.	RSL y metaanálisis	2008-2013	0/18
Cochrane	niacin. mp. AND (myocardial infarction. mp. OR stroke. mp. OR coronary disease. mp. )	RSL y metaanálisis	2008-2013	0/20
CRD database	Niacin AND dyslipidemia	RSL y metaanálisis	2008-2013	0/1
CRD database	Niacin AND cardiovascular disease	RSL y metaanálisis	2008-2013	1/5
CRD database	Niacin AND (myocardial infarction OR stroke)	RSL y metaanálisis	2008-2013	0/6
Pubmed	("Niacin/therapeutic use"[Mesh]) AND "Dyslipidemias"[Mesh]	RSL y metaanálisis	2008-2013	1/15
Pubmed	("Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh]) AND "Niacin/therapeutic use"[Mesh]	RSL y metaanálisis	2008-2013	1/14
Pubmed	("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) AND "Niacin"[Mesh]	RSL y metaanálisis	2008-2013	1/16
Pubmed	((("Mortality"[Mesh]) OR "Coronary Disease"[Mesh]) OR "Myocardial Infarction"[Mesh]) OR "Stroke"[Mesh]) AND "Niacin/therapeutic use"[Mesh]	RSL y metaanálisis	2008-2013	0/6
Expertos temáticos.	Efectividad y seguridad de agentes hipolipemiantes.			1

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de las RSL y de los ensayos clínicos incluidos. Desenlaces abordados y periodos de búsqueda**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados	Última fecha de búsqueda
Lavigne and Karas 2013 (6)	++	Prevención mixta primaria y secundaria (eventos cardiovasculares [punto combinado], ACV).	Diciembre de 2011
Dunatchik 2012 (1)	+	Modificación en fracciones lipídicas y efectos tóxicos.	22 de mayo de 2010
Duggal 2010 (7)	+	Prevención secundaria (todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares).	Enero de 2009
Bruckert 2010 (4)	+	Prevención mixta primaria y secundaria (eventos cardiovasculares y aterosclerosis).	Noviembre de 2009
HPS2-THRIVE (8)	+	Prevención secundaria de eventos cardiovasculares (no evaluados por finalización temprana del estudio) y efectos secundarios.	2013
Sharma (10)	+	Comparación de la efectividad de agentes modificadores de lípidos.	2009

#### 9. 4. Resumen de hallazgos

Lavigne and Karas (6) publicaron en enero de 2013 su revisión sistemática y su metarregresión sobre el uso de la niacina en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares, tanto sola como asociada al uso de estatinas, con un mínimo de seguimiento de seis meses; incluyeron estudios aleatorizados, controlados, con reporte de eventos cardiovasculares, en inglés, con un periodo de búsqueda de enero de 1996 a diciembre de 2011, y excluyendo estudios con cointervención de fármacos o estrategias farmacológicas diferentes de las estatinas. Ambos autores encontraron un total de 11 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión del análisis, (6, 9, 11-25) para un total de 4365 pacientes en terapia con niacina y 5596 en grupos de control en los diferentes brazos del estudio; la media del seguimiento fue de 2, 7 años, con una desviación estándar de 1, 7 años. La definición del desenlace compuesto de evento cardiovascular incluyó: muerte de origen cardiovascular, IAM no fatal, hospitalización por cualquier síndrome coronario agudo, ACV y revascularización miocárdica por cualquier método; el desenlace secundario se definió con eventos coronarios mayores: IAM no fatal, muerte de origen cardiovascular y ACV isquémico o hemorrágico.

Respecto al desenlace primario, se encontró una reducción significativa de eventos en el grupo tratado con niacina (OR 0, 66 intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 0, 49-0, 89;  $p$  0, 007; I2 59%) y para el desenlace secundario (OR 0, 75; IC 95% 0, 59-0, 96;  $p$  0, 02; I2 31%). Cuando se evaluó de forma aislada la incidencia de ACV, no se halló diferencia en el grupo de niacina vs. control (OR 0, 88 IC 95% 0, 5 -1, 54;  $p$  0, 65; I2 41%).

Cuando se evaluó el uso de la niacina en conjunto con estatinas, para el desenlace primario hubo diferencia significativa (OR 0, 31; IC 95% 0, 1-0, 97;  $p$  0, 04); sin embargo, para eventos cardiovasculares mayores no existió diferencia.

Para el análisis del grupo de estudios en los cuales solo se incluyó niacina en el tratamiento vs. placebo, y donde los brazos de intervención y de comparación, solo diferían en el tipo de tratamiento, existió diferencia significativa en el desenlace primario (OR 0, 86 IC 95% 0, 75-0, 98;  $p$  0, 03); no así, para el grupo de eventos cardiovasculares mayores o ACV, donde no existió diferencia estadísticamente significativa.

Como principal limitante del estudio se encuentra que la población corresponde, principalmente, a pacientes en estrategia de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular, y el tiempo de seguimiento para el desarrollo de estos es limitado.

Dunatchik (1) hizo una revisión sistemática para evaluar la modificación de las fracciones lipídicas y los eventos adversos en pacientes bajo tratamiento con niacina en presentaciones retardadas, con un periodo de búsqueda comprendido entre 1948 y el 22 de mayo de 2010, incluyendo ensayos clínicos en todas sus variedades, limitado por idioma inglés y realización en seres humanos. De un total de 110 publicaciones encontradas, 101 artículos fueron excluidos del análisis, por no cumplir los criterios de inclusión y exclusión;

otros 2, por estar duplicados; uno, por ser in vitro, y 2, por estar en un idioma diferente del inglés. Todo ello, para un total de 4 artículos incluidos en el análisis (11, 12, 26, 27). Estas referencias incluyeron a pacientes de entre 20 y 70 años, en prevención primaria y a quienes se les evaluaron las fracciones lipídicas durante periodos comprendidos entre 8 y 38 semanas, con dosis de niacina en fórmula de liberación retardada de 1500 mg a 2000 mg/día, reducciones de colesterol total (CT) entre el 10% y el 13%, LDL entre el 16% y el 20%, CT/HDL del 20%, e incremento del HDL de entre el 6% y el 7, 2%. No existieron cambios significativos durante la evaluación de pruebas de función hepática entre los pacientes incluidos.

En 2010, Bruckert (4) publicó un metaanálisis de los efectos del ácido nicotínico, solo o en combinación, en la prevención de eventos cardiovasculares o de aterosclerosis; incluyó a pacientes en prevención primaria y secundaria, y halló disminución del riesgo de eventos coronarios mayores (OR 0, 53 IC 95% 0, 38; 0, 73 IC 23%, ACV OR 0, 51 IC 95% 0, 20; 1, 35 IC 21, 9%) y cualquier evento cardiovascular (OR 0, 49 IC 95% 0, 37; 0, 65 IC 59, 2%).

En su metaanálisis de 2010, Duggal (7) incluyó estudios aleatorizados controlados de pacientes con historia de IAM o de enfermedad coronaria con un periodo de seguimiento de por lo menos 12 meses, que incluyera el ácido nicotínico como terapia de tratamiento hipolipemiente y evaluara alguno de los siguientes desenlaces: mortalidad por todas las causas, IAM no fatal, revascularización arterial coronaria, ACV o AIT. Se incluyeron un total de 7 artículos: (14, 16, 18, 20-22, 24, 25, 28), para un total de 5137 pacientes incluidos (*niacina* = 1736; *placebo* *n* = 3401), sin diferencias significativas en los aspectos demográficos entre los grupos de comparación. Respecto a los desenlaces que evaluaron la presencia de eventos cardiovasculares, se encontró reducción de la necesidad de revascularización miocárdica (RR 0, 307 IC 95% 0, 150; 0, 628; *P* 0, 001); para IAM no fatal (RR 0, 719 IC 95% 0, 603; 0, 856; *P* 0, 0001); para ACV y AIT (RR 0, 759 IC 95% 0, 613; 0, 940; *P* 0, 012). No se halló diferencia para mortalidad por todas las causas (RR 0, 883 IC 95% 0, 773; 1, 008; *P* 0, 066) o muerte cardiovascular (RR 0, 918 IC 95% 0, 821; 1, 862; *P* 0, 132). Las dosis utilizadas en dichos estudios fueron de 0, 5 g/día-3g/día, en fórmulas de liberación prolongada. La principal limitante de tales resultados se relaciona con el momento histórico de su realización, dado que para esa fecha no era una práctica universal la terapia intensiva con estatinas en ese grupo de pacientes.

HPS2-THRIVE Group (8), publicado en febrero de 2013, fue incluido como referencia dentro del proceso de actualización de las revisiones sistemáticas previamente descritas; se trata de una interesante publicación que evaluó el papel de la niacina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo cardiovascular bajo tratamiento con estatina, a dosis de 2 g/día más laropiprant 40 mg/día (antagonista del DP1 para disminuir efectos secundarios; principalmente, los de tipo dérmico), en 25 673 pacientes bajo manejo con estatina con diagnóstico de enfermedad arterial oclusiva.

En total, en el brazo de terapia con niacina-laropiprant hubo 12 838 pacientes, y en el grupo placebo, 12835. En el grupo de terapia con niacina-laropiprant 108 pacientes (0, 8%) tuvieron seguimiento incompleto, y 3256 (25%) fueron descontinuados. En el grupo control, 95 pacientes (0, 7%) tuvieron seguimiento incompleto, y 2136 (17%) fueron descontinuados. El seguimiento promedio fue de un año; la disminución promedio de las fracciones lipídicas en el grupo de intervención fue de 12, 9 mg/dL para LDL, y de 9, 88 mg/dL para TG, con aumento de 6, 8 mg/dL para HDL (diferencia de medias, valor de  $p$  estadísticamente significativo para cada una de las fracciones); sin embargo, dicha evaluación se llevó a cabo durante el periodo prealeatorización, y, dada la terminación precoz del estudio, los autores se limitan en la discusión del artículo a hacer un estimativo del comportamiento a lo largo de los tres años.

El estudio fue detenido por el aumento de los efectos secundarios (principalmente, en la piel) (5, 4% vs. 1, 2%, exceso de eventos del 4, 2%, con una desviación estándar (DE) de 0, 2%.  $p < 0, 0001$ ), entre los cuales se incluyeron prurito, *rash* y *flushing*. Los efectos gastrointestinales también fueron significativamente mayores en el grupo de intervención (3, 9% vs. 1, 7%, exceso de eventos del 2, 1% con DE 0, 2%.  $p < 0, 0001$ ), entre los cuales se daba comúnmente sensación de indigestión y diarrea. Se observó que el incremento de los valores de pruebas de la función hepática también fue mayor en el grupo de intervención: ALT (alanino amino transferasa), aumentada más de tres veces el valor normal (0, 30%/año vs. 0, 14%/año); sin embargo, cuando se evaluaron en conjunto todas las anormalidades relacionadas con el hígado y la vía biliar, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos (valor de  $p$  0, 36).

Alteraciones metabólicas como la hiperglicemia y la diabetes *mellitus* fueron más comunes en el grupo de intervención (0, 9% vs. 0, 4%, exceso de eventos del 0, 5% con DE 0, 1%.  $p < 0, 0001$ ). La presencia de síntomas musculares de cualquier tipo fue más alta en el grupo de intervención (1, 8% vs. 1, 0% %, exceso de eventos del 0, 8% con DE 0, 1%.  $p < 0, 0001$ ), con riesgo incrementado de miopatía definitiva (RR 4, 4 IC 95% 2, 6; 7, 5); tal situación fue más habitual en los pacientes reclutados en China, comparados con los de Europa.

Sharma (10) incluyó en su revisión un total de 16 estudios (10 estudios mencionados en las otras revisiones sistemáticas), reportes de FDA (Food and Drugs Administration); además, resumió los hallazgos por desenlaces (principalmente, en la población que requería terapia intensiva hipolipemiente [alto riesgo cardiovascular o prevención secundaria], bajo tratamiento con niacina más estatina vs. estatina en monoterapia), sin encontrar diferencias significativas para mortalidad por todas las causas (OR 1, 84, IC 95% 0, 16; 20, 76), muerte por causa vascular (OR 0, 53 IC 95% 0, 03; 8, 64), para IAM (OR 4, 64 IC 95% 0, 08; 283, 78), para síndrome coronario agudo (incluye IAM y angina inestable) (OR 0, 91, IC 95% 0, 12; 6, 62), para cualquier tipo de ACV (incluye hemorrágico e isquémico) (OR 0, 12, IC 95% 0; 6, 21), para eventos adversos serios (OR 1, 29, IC 95% 0, 44; 3, 80), y para cáncer (OR 0, 10, IC 95% 0; 2, 2).

Como principales limitantes de los estudios descritos, cabe mencionar que no hay en ellos análisis específicos para el uso de niacina con diferentes dosis de estatina.

#### 9.4.1. esumen de los hallazgos según el desenlace

##### 9. 4. 1. 1. Niacina vs. placebo. Estudios en prevención primaria y secundaria (muerte por todas las causas, muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares, modificación de las fracciones lipídicas y eventos adversos)

Lavigne y Karas (6) muestran una diferencia significativa en el desenlace primario (OR 0, 86 IC 95% 0, 75-0, 98;  $p$  0, 03), pero no sucede lo mismo para el grupo de eventos cardiovasculares mayores o ACV, donde no hubo diferencia estadísticamente significativa; no es posible diferenciar las poblaciones de prevención primaria y secundaria por las características de los estudios incluidos.

Dunatchik (1), que incluyó a pacientes a quienes se les administró niacina en fórmula de liberación retardada de 1500 mg/día-2000mg/día, mostró reducciones de CT de entre el 10% y el 13%, LDL de entre el 16% y el 20%, CT/HDL del 20%, e incremento del HDL de entre el 6% y el 7, 2%. No se reportaron eventos adversos en dichos estudios.

**Tabla 3. Niacina vs. placebo. Estudios en prevención primaria y secundaria (muerte por todas las causas, muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares, modificación de las fracciones lipídicas y eventos adversos)**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número de participantes en grupo intervención / grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
(4, 6, 7) RS y MA	Niacina en fórmula de liberación prolongada de 0, 5g a 3g/día.	Mortalidad total	11	5137 pacientes incluidos, (niacina = 208/1736, placebo $n$ = 374/3401)	RR 0, 88 IC 95% 0, 773; 1, 008. $P$ 0, 066.
		Mortalidad cardiovascular	7	5137 pacientes incluidos, (niacina = 294/1736, placebo $n$ = 1004/3401)	RR 0, 918 IC 95% 0, 821; 1, 862. $P$ 0, 132.
		Eventos cardiovasculares	11 (punto final combinado y RVM) 10 (punto final combinado sin RVM)	1296/4365 grupo de intervención vs 2775/5596 grupo control). 1014/2647 grupo de intervención vs 2501/3898	OR 0, 66 IC 95% 0, 49; 0, 89. $p$ 0, 007; I2 59%). OR 0, 49; IC 95%. 0, 37; 0, 65 $p$ 0, 02; I2 31%).
		Infarto agudo de miocardio	7	(niacina = (156/1617), placebo $n$ = 446/3267)	RR 0, 719 IC 95% 0, 603; 0, 856. $P$ 0, 0001.
		Ataque cerebrovascular	5	(niacina = 115/1594, placebo $n$ = 321/3255)	RR 0, 759 IC 95% 0, 613; 0, 940. $P$ 0, 012.

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número de participantes en grupo intervención / grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
(1,8) . RS, MA	Niacina en fórmula de liberación prolongada de 1, 5g/día a 2g/día.	Cambios en las fracciones lipídicas	4 estudios.	Niacina 1, 5 g/día-2g/día más estatina/grupo control o placebo	Reducción del CT de entre el 10% y el 13%, LDL de entre el 16% y el 20%, CT/HDL 20%; incremento del HDL de entre el 6% y el 7, 2%.

#### 9. 4. 1. 2. Estatina vs. niacina + estatina. Estudios de prevención primaria y secundaria (muerte por todas las causas, muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares, modificación de las fracciones lipídicas y eventos adversos)

Lavigne and Karas (6) reportaron que durante la evaluación del uso de niacina en conjunto con estatinas para el desenlace primario existió una diferencia significativa (OR 0, 31 IC 95% 0, 1-0, 97;  $p$  0, 04); sin embargo, para eventos cardiovasculares mayores no existió diferencia.

En 2010 Bruckert (4) muestra una disminución del riesgo de eventos coronarios mayores (OR 0, 53 IC 95% 0, 38; 0, 73 I2 23%), ACV (OR 0, 51 IC 95% 0, 20; 1, 35 I2 21, 9%) y cualquier evento cardiovascular (OR 0, 49 IC 95% 0, 37; 0, 65 I2 59, 2%). No es posible diferenciar las poblaciones de prevención primaria y secundaria por las características de los estudios incluidos.

Respecto a eventos adversos, Sharma (10) no encontró diferencias significativas en cuanto a la incidencia de eventos entre los dos grupos, incluyendo cáncer, alteración de pruebas de la función hepática o muscular y rabdomiolisis. Sobre el cambio de las fracciones lipídicas, se halló modificación de LDL del 12% (diferencia de medias), IC 95% 2, 26; 21, 74, e incremento de HDL del 13% (diferencia de medias), IC 95% 6, 01; 20.

**Tabla 4. Estatina vs. niacina + estatina. Estudios de prevención primaria y secundaria. (muerte por todas las causas, muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares, modificación de las fracciones lipídicas y eventos adversos)**

Referencia/ Tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención / grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
(4,6,7,10) RS y MA	Niacina en fórmula de liberación prolongada de 0,5 g/día-3 g/día, más estatina vs. estatina sola.	Mortalidad total	11	5137 pacientes incluidos.	RR 0,31 IC 95% 0,1; 0,97.
		Eventos cardiovasculares	11 (punto final combinado y RVM)	1296/4365 grupo de intervención vs. 2775/5596 grupo control).	OR: 0,49 IC 95% 0,37; 0,65.
		IAM	10	1014/2647 grupo de intervención vs. 2501/3898	RR 0,53 IC 95% 0,38; 0,73
		ACV	5		RR 0,51 IC 95% 0,20; 1,35.
		Cambios en las fracciones lipídicas	4 estudios.	Niacina 1,5g-2 g/día más estatina/grupo control o placebo.	Reducción de LDL del 12%; diferencia de medias (IC 95% 2,26; 21,74 mg/dL). HDL del 13%; diferencia de medias (IC 95% 6,01; 20 mg/dL).

**9. 4. 1. 3. Niacina vs. placebo. Prevención secundaria (muerte por todas las causas, muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares, modificación de las fracciones lipídicas y eventos adversos)**

Respecto a los desenlaces que evaluaron la presencia de eventos cardiovasculares, Duggal (7) encontró: para reducción de la necesidad de revascularización miocárdica (RR 0,307 IC 95% 0,150; 0,628.  $P < 0,001$ ); para IAM no fatal (RR 0,719 IC 95% 0,603; 0,856.  $P < 0,0001$ ); para ACV y AIT (RR 0,759 IC 95% 0,613; 0,940.  $P < 0,012$ ). No se encontró diferencia para mortalidad por todas las causas (RR 0,883 IC 95% 0,773; 1,008.  $P < 0,066$ ); tampoco, para muerte cardiovascular (RR 0,918 IC 95% 0,821; 1,062.  $P < 0,132$ ). Las dosis utilizadas en dichos estudios fueron de 0,5 g/día-3 g/día, en fórmulas de liberación prolongada.

Con un seguimiento promedio de un año, HPS2-THRIVE Group (8) encontró que la disminución promedio de las fracciones lipídicas en el grupo de intervención fue de 12,9 mg/dL para LDLc, y de 9,88mg/dL para TG, con un aumento de 6,8 mg/dL para HDL; sin embargo, tales cifras no se comparan con el grupo control. La

incidencia de eventos adversos y sus respectivas mediciones con intervalos de confianza fueron mencionadas en la sección anterior.

**Tabla 5. Niacina vs. placebo. Estudios de prevención secundaria (muerte por todas las causas, muerte cardiovascular, eventos cardiovasculares, modificación de las fracciones lipídicas y eventos adversos)**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención/ grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
(7) RS y MA	Niacina en fórmula de liberación prolongada de 0,5 g/día-3 g/día	Mortalidad total	7	5137 pacientes incluidos, (niacina = 1736, placebo n = 3401)	(RR 0,883 IC 95% 0,773; 1,008. P 0,066).  Muerte cardiovascular (RR 0,918 IC 95% 0,821; 1,062. P 0,132).
		Eventos cardiovasculares	7	5137 pacientes incluidos, (niacina = 1736, placebo n = 3401)	(RR 0,307 IC 95% 0,150; 0,628. P 0,001).
		IAM	7	5137 pacientes incluidos, (niacina = 1736, placebo n = 3401)	(RR 0,719 IC 95% 0,603; 0,856. P 0,0001).
		ACV	7	5137 pacientes incluidos, (niacina = 1736, placebo n = 3401 ACV y AIT)	RR 0,759 IC 95% 0,613; 0,940. P 0,012.

**Tabla 6. Modificación de fracciones lipídicas y eventos adversos**

(8)	Niacina de liberación prolongada más laropiprant 2 g/día-40 mg/día. Asociado a estatinas.	Eventos adversos.	1	25 673 pacientes bajo manejo con estatina con diagnóstico de enfermedad arterial oclusiva. En total, en el brazo de terapia con niacina-laropiprant, 12 838 pacientes, y en el grupo placebo, 12 835 pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piel (5,4% vs. 1,2%).</li> <li>• Efectos gastrointestinales (3,9% vs. 1,7%).</li> <li>• Incremento de las pruebas de función hepática (0,30%/año vs. 0,14%/año).</li> <li>• Alteraciones metabólicas (0,9% vs. 0,4%).</li> <li>• Síntomas musculares (1,8% vs. 1,0%), con un riesgo incrementado de miopatía definitiva (RR 4,4 IC 95% 2,6; 7,5).</li> </ul>
-----	---	-------------------	---	---	---

Abreviaturas: MA: metaanálisis; RR: riesgo relativo. OR: Odds ratio.

### 9. 5. Calidad del conjunto de la evidencia

Los estudios realizados con niacina, ya fuera sola o en combinación con estatinas, en prevención primaria y secundaria de la muerte, de la muerte de origen cardiovascular y de eventos cardiovasculares, tienen como principal limitante el periodo histórico de su realización, cuando la terapia con estatinas no era una práctica universal.

Existe amplia variabilidad en los criterios para seleccionar la población, para definir los desenlaces, para el tiempo de seguimiento y para la dosis utilizada de niacina, con efectos secundarios en las poblaciones en terapia con esta medicación; principalmente, en la piel, el tracto gastrointestinal y el músculo, y que son significativamente más altos que en los diferentes grupos control o placebo.

No existe beneficio en términos de mortalidad general o de mortalidad cardiovascular, con disminución de eventos cardiovasculares durante su administración individual y durante su administración con estatina. No existe evidencia acerca del porcentaje de pacientes que logran metas; posiblemente, por las fechas de realización de los estudios y la variabilidad de la población. El efecto sobre las fracciones lipídicas, si bien es significativo, es discreto en comparación con otras terapias farmacológicas.

En las tablas 7 y 8 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad de la evidencia incluida para cada una de las intervenciones y los desenlaces, y sobre la cual se elabora la recomendación. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo ##.

**Tabla 7. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre el uso de niacina en la monoterapia**

Subgrupo	Desenlace	Calidad de la evidencia
Niacina en monoterapia	Mortalidad global.	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	Mortalidad por causas cardiovasculares.	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	Eventos cardiovasculares (incluye revascularización miocárdica y excluye ACV hemorrágico).	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	Eventos cardiovasculares (excluye revascularización miocárdica e incluye ACV hemorrágico).	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	IAM.	⊕⊕⊖⊖ Baja
	ACV.	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Modificación de las fracciones lipídicas.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.

**Tabla 8. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre el uso de niacina asociada a estatina**

Subgrupo	Desenlace	Calidad de la evidencia
Niacina asociada a estatina	Mortalidad global.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	Mortalidad por causas cardiovasculares.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	Eventos cardiovasculares (incluye revascularización miocárdica y excluye ACV hemorrágico).	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	IAM.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	ACV.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	Modificación de las fracciones lipídicas.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.

Durante el desarrollo del presente protocolo fueron presentadas las guías sobre el manejo de la dislipidemia, la obesidad y el riesgo cardiovascular del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA 2013) (29-31), en las cuales se hacen recomendaciones afines a las anotadas en el presente documento, lo que no implicó, para el grupo desarrollador, modificaciones adicionales.

## 9.2. Formulación de las recomendaciones

### 9.2.1. Relación entre la evidencia y las recomendaciones; discusión

Según la evidencia presentada, al comparar niacina frente a placebo se hallaron reducciones clínica y estadísticamente significativas en los eventos cardiovasculares como desenlace combinado, y también, en desenlaces de IAM y de ACV, al evaluarlos de manera independiente.

Respecto a la combinación de niacina con estatinas, hubo diferencias significativas en los desenlaces de mortalidad global, mortalidad cardiovascular IAM y eventos cardiovasculares combinados, cuando se comparan con el uso de niacina como monoterapia. En ambos casos se halló un discreto efecto sobre los niveles de fracciones lipídicas.

Al evaluar específicamente a la población de prevención secundaria, comparando el uso de niacina frente al de placebo, se encontraron cambios significativos en los desenlaces de IAM y de ACV y en los eventos cardiovasculares (desenlace combinado).

No obstante lo anterior, el tratamiento con estatinas se asoció a un incremento importante en la incidencia de efectos secundarios, tanto en la piel como en el sistema gastrointestinal, que incluyeron: prurito, *rash*, *flushing*, sensación de indigestión y diarrea. Adicionalmente, se observó un incremento en los niveles de ALT y en el riesgo de presentar miopatía y alteraciones metabólicas, como hiperglicemia y diabetes *mellitus*.

Dentro de las limitaciones de la evidencia presentada figura, principalmente, la gran variabilidad en los criterios de inclusión y exclusión empleados en los distintos estudios, así como en el tiempo de seguimiento y en las dosis administradas de niacina.

### 9.2.2. Consideración de beneficios y riesgos

Dentro de los beneficios de esta intervención sobresale la disminución en los eventos cardiovasculares y de la mortalidad (esto último, cuando se emplea terapia combinada con estatinas). Sin embargo, el uso de niacina se asoció a un incremento significativo en la incidencia de efectos secundarios que resultan muy incómodos para los pacientes, y que deterioran su calidad de vida.

### 9.2.3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes

Durante la reunión de formulación de recomendaciones participaron los representantes de los pacientes, quienes enfáticamente manifestaron que los efectos secundarios del uso de niacina resultan indeseables, y

que solo estarían dispuestos a asumir el riesgo de presentarlos en caso de no contar con más alternativas de manejo farmacológico.

#### **9. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos**

No se hizo evaluación económica sobre el uso de recursos para la implementación de las recomendaciones.

#### **9. 2. 5. Recomendaciones**

**9.2.5.1.** No se recomienda el uso de niacina como primera línea de tratamiento para la dislipidemia.  
**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

**9.2.5.2.** En personas con dislipidemia e historia de intolerancia o contraindicación para recibir estatinas, se sugiere considerar el uso de niacina en dosis de 0, 5 g/día-3 g/día, en fórmulas de liberación prolongada como terapia alternativa<sup>22</sup>.  
**Recomendación débil a favor de la intervención.**

**9.2.5.3.** Se sugiere no utilizar la combinación de niacina y estatinas como primera línea de manejo en personas con dislipidemia.  
**Recomendación débil en contra de la intervención.**

#### **9. 2. 6. Requisitos estructurales**

No se identificó ningún requisito estructural para implementar las recomendaciones sobre el uso de niacina.

#### **9. 2. 7. Vigencia de la recomendación**

La vigencia de las recomendaciones sobre el uso de niacina, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se llevarán a cabo según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

---

<sup>22</sup> De acuerdo con la preferencia del paciente y considerando los efectos secundarios.

### 9. 2. 8. Recomendaciones de investigación

No se identificaron vacíos en el conocimiento que requieran investigación adicional para actualizar las recomendaciones sobre el uso de niacina.

### Referencias

1. Dunatchik AP, Ito MK, Dujovne C. A systematic review on evidence of the effectiveness and safety of a wax-matrix niacin formulation. *J Clin Lipidol*. 2012;6:121-31.
2. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245-55.
3. Brooks EL, Kuvin JT, Karas RH. Niacin's role in the statin era. *Expert Opin. Pharmacother*. 2010;11:2291-300.
4. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;210:353-61.
5. Charland SL, Malone DC. Prediction of cardiovascular event risk reduction from lipid changes associated with high potency dyslipidemia therapy. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:365-75.
6. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:440-6.
7. Duggal JK, Singh M, Attri N, et al. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15:158-66.
8. Group HC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-91.
9. Saccilotto R, Kasenda B, Aj N, et al. Niacin for primary and secondary prevention of cardiovascular events (Protocol). *Cochrane*; 2012.
10. Sharma M, Ansari MT, Soares-Weiser K, et al. Comparative effectiveness of lipid-modifying agents. *Comparative Effectiveness Review No. 16 Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; 2009.
11. Keenan JM, Fontaine PL, Wenz JB, et al. Niacin revisited. A randomized, controlled trial of wax-matrix sustained-release niacin in hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*. [internet]. 1991;151:1424-32.
12. Keenan JM, Wenz JB, Ripsin CM, et al. A clinical trial of oat bran and niacin in the treatment of hyperlipidemia. *J Fam Pract*. 1992;34:313-9.
13. Kühnast S, Louwe MC, Heemskerk MM, et al. Niacin reduces atherosclerosis development in APOE\*3Leiden. CETP Mice Mainly by Reducing NonHDL-Cholesterol. *PLoS One*. 2013;8:e66467.
14. Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, et al. A randomized trial of a strategy for increasing highdensity lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med*. 2005;142:95-104.

15. Guyton JR, Brown BG, Fazio S, et al. Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1564-72.
16. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression. *Circulation*. 2004;110:3512-7.
17. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990;264:3007-12.
18. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA*. 1987;257:3233-40.
19. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67
20. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360-81.
21. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, et al. The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) : final results and the impact of medication *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2721-6.
22. Brown B, Zhao X, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-92.
23. Lee JMS, Robson MD, Yu L-M, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1787-94.
24. Brown G, Albers J, Fisher L, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323:1289-98.
25. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988;223:405-18.
26. Endurance Products Company. Endurance Products [internet]. s. f. [citado 2013 sep. 20]. Disponible en: <http://www.endur.com/index.cfm?fuseaction=shopping.display&subcatid=52&pageid=52&parentid=52&parentpage=50>.
27. Aronov MA, Keenan JM, Akhmedzhanov NM, et al. Clinical trial of wax-matrix sustained-release niacin in a Russian population with hypercholesterolemia. *Arch Fam Med*. 1996;5:567-575.
28. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. A 4-year follow-up (CLAS – II). *JAMA*. 1990;264:3013-7.
29. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* [internet]. 2013 Nov 7 [citado 2013 nov. 13]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239922>

30. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 7.
31. Stone NJ, Robinson J, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Nov 7.

## 10. Manejo farmacológico con omega 3

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Ángel Alberto García Peña, Daniel Fernández Ávila, Angélica Higuera Moreno.

### 10. Formulación del problema

#### 10.1. Pregunta Clínica 10

En población adulta con dislipidemia mixta, ¿el uso de omega 3 asociado al manejo estándar (estatinas), comparado con el uso de omega 3 solo o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV]).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Olor a pescado.
- f. Cáncer.

#### 10.2. Fundamentación

Durante los últimos 40 años, ha existido un gran interés en la comunidad médica sobre el potencial beneficio de las grasas polinsaturadas, y, en especial, los omega 3, para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Los mecanismos propuestos incluyen la disminución de la tensión arterial, cambios en el perfil lipídico (sobre todo, reducción en la concentración de triglicéridos séricos), corrección de factores protrombóticos, efectos antiinflamatorios, efectos antiarrítmicos (incluyendo la disminución de la frecuencia cardiaca), mejoría de la función endotelial, estabilización de las placas de ateroma y mejoría en la sensibilidad a la insulina (1).

Las fuentes de omega 3 que han sido más estudiadas incluyen pescados marinos, de los que se obtiene el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5), ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6) y el ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5). Todas esas fuentes han sido evaluadas en estudios clínicos, bien sea administrándolas a través de la dieta o como suplementación adicional. Además, existen fuentes de omega 3 de origen vegetal que pueden ser más económicas y ampliamente disponibles: el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA; 18:3n3), por ejemplo, puede

obtenerse de la soya, las nueces y el aceite de canola. El ALA es convertido parcialmente a omega 3 de cadenas más largas en el cuerpo humano (2), lo cual puede hacer que la efectividad sea diferente de la observada en los omega 3 de origen marino (3).

Algunas guías internacionales han recomendado la administración de omega 3; sin embargo, ni las poblaciones ni el momento en el que debe ser usado son homogéneos en todas ellas. La guía europea para el manejo de la dislipidemia (4) propone el uso de omega 3 en pacientes con hipertrigliceridemia, sin referirse a las concentraciones por encima de las cuales está indicado. Por el contrario, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) (5) la recomienda como manejo adyuvante a la dieta, pero solo cuando los valores de triglicéridos están por encima de 5,6 mmol/l (496 mg/dl). Adicionalmente, se propone que puede ser utilizada sola o en asociación a estatinas, con niveles de evidencia y grados de fortaleza diferentes en las recomendaciones.

Finalmente, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología de 2008 (6) propuso el uso de omega 3 como prevención secundaria en pacientes post IAM con elevación del segmento ST; en especial, en pacientes con intolerancia a las estatinas. Sin embargo, la actualización de 2012 (7) considera que la evidencia al respecto es conflictiva, por lo cual no recomienda su uso con esta indicación.

Tales diferencias en las guías internacionales pueden generar confusión en cuanto a las indicaciones que deben seguirse con estos agentes, por lo cual es necesaria una evaluación cuidadosa de la evidencia disponible, para que se puedan generar recomendaciones claras.

### 10.3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Determinar la efectividad del manejo con omega 3 solo o asociado a estatinas en el manejo de pacientes con diagnóstico de dislipidemia mixta, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.
Aspecto clínico	Tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta usando omega 3.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados con el ámbito asistencial en el tratamiento de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, en riesgo para el desarrollo de dislipidemia o con diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Omega 3 asociado al manejo estándar (estatinas).</li> <li>• Omega 3 solo.</li> <li>• Ningún manejo farmacológico.</li> </ul>
Desenlaces críticos e importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Críticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad.</li> <li>○ Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).</li> </ul> </li> <li>• <b>Importantes:</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Niveles de las fracciones lipídicas.</li> <li>○ Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> <li>○ Olor a pescado.</li> <li>○ Cáncer.</li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</b>	
El proceso de búsqueda, evaluación de calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica desarrolladas hasta el momento para dislipidemias (anexo búsqueda y evaluación de GPC) evidenció que ninguna de ellas tuvo la calidad metodológica suficiente para basar las recomendaciones.	
Búsqueda	Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i> , para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicadas hasta agosto de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database). Considerando la amplia cantidad de evidencia disponible en este asunto, se decidió limitar la búsqueda de RSL a los últimos cuatro años, considerando que, de igual forma, incluirían la información primaria previa a esa fecha. Los términos de búsqueda utilizados y los resultados del proceso se exponen en la tabla 1. Se identificaron nueve metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura que abordan el impacto del tratamiento de con omega 3 en los diferentes desenlaces críticos e importantes seleccionados (8-16). Adicionalmente, la consulta con los expertos temáticos permitió identificar una RSL adicional que evalúa el impacto del tratamiento combinado de estatinas y omega 3 (17). Dichas RSL fueron evaluadas con la herramienta SIGN, para determinar su calidad metodológica. Los resultados de dicha evaluación, así como un listado de los diferentes desenlaces evaluados en cada una de ellas, se presentan en la tabla 2.
Criterios de inclusión y de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: pacientes mayores de 18 años con o sin eventos cardiovasculares o cerebrovasculares previos.</li> <li>○ Se planeó a priori, en caso de ser posible, analizar de forma independiente dos subgrupos de pacientes: prevención primaria y prevención secundaria.</li> <li>○ Exposición: ingesta de omega 3, ya fuera proveniente de la dieta o como suplementación.</li> <li>○ Se planeó a priori, en caso de ser posible, individualizar los resultados de la administración de omega 3 de origen vegetal (ácido linolénico) de pacientes a quienes se administra omega 3 de origen marino; es decir, ácido eicosapentaenoico (EPA) o ácido docosahexaenoico (DHA).</li> <li>○ Desenlaces: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalidad.</li> <li>▪ Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).</li> <li>▪ Niveles de las fracciones lipídicas.</li> <li>▪ Olor a pescado.</li> <li>▪ Cáncer.</li> </ul> </li> <li>○ Idioma: Publicaciones en inglés o en español.</li> <li>○ Tipos de estudio: metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura.</li> <li>○ Experimentos clínicos aleatorizados.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas como enfermedad renal crónica y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>○ Estudios de dislipidemias familiares.</li> </ul> </li> </ul>
Selección de estudios	Con base en la información expuesta en la tabla 2, se seleccionaron las RSL que se tendrían en cuenta para construir el conjunto de la evidencia para cada uno de los desenlaces considerados críticos o importantes. Se presenta la información para omega 3 solo, y para la combinación de omega 3 con estatinas. El criterio principal para definir la inclusión de una RSL fue la calidad del estudio, considerando

	<p>que solo eran aptas aquellas calificadas como “++” o “+”, de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. Cuando dos RSL obtuvieron calificación “++” (es decir, con bajo riesgo de sesgo), se optó por la que estaba actualizada más recientemente.</p> <p>Además de lo anterior, se decidió analizar diferentes subgrupos, para definir si cambiaban las conclusiones. Los subgrupos definidos fueron: prevención primaria, prevención secundaria y omega 3 de origen vegetal.</p> <p>Se presenta a continuación la evidencia que fundamenta cada evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Omega 3 vs. placebo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La información para los desenlaces de muerte, IAM, y ACV fue tomada del estudio de Rizos (8) . Cabe aclarar que dicha revisión presenta de forma diferencial el impacto de los omega 3 en prevención secundaria. Adicionalmente, esa RSL intentó evaluar el impacto en prevención primaria; sin embargo, para el momento de la RSL no había estudios que incluyeran exclusivamente a pacientes de tales características.</li> <li>○ Se actualizó la revisión en búsqueda de información publicada entre agosto de 2012 y agosto de 2013 (los criterios de búsqueda se presentan en la tabla 1); así se encontró un experimento clínico aleatorizado adicional evaluando pacientes sin IAM previo (prevención primaria) (18) . Dado que la evaluación de calidad con el instrumento SIGN demostró la alta calidad de dicho experimento (++) , este fue incluido como fuente de evidencia.</li> <li>○ La información sobre el impacto de los omega 3 en los niveles de fracciones lipídicas se tomó de las RSL de Hooper (9) y Wei (12) . La actualización de la RSL en búsqueda de evidencia publicada entre diciembre de 2011 y agosto de 2013 no permitió identificar evidencia adicional.</li> <li>○ El impacto sobre la incidencia de efectos secundarios se evaluó con base en la información proporcionada por Hooper (9) .</li> </ul> </li> <li>• Omega 3 de origen vegetal vs placebo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La información sobre el impacto de los omega 3 de origen vegetal (específicamente, el ácido linoleico) sobre la incidencia de la muerte, el IAM o el ACV se extrajo de la RSL de Pan (16) . Se actualizó dicha RSL en busca de información publicada entre enero de 2012 y agosto de 2013, sin hallarse evidencia relevante.</li> </ul> </li> <li>• Omega 3 más estatinas vs. estatinas solas: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ La evidencia sobre el beneficio de asociar omega 3 al manejo con estatinas se obtuvo de la revisión de Sharna (17) para muerte, IAM, ACV, fracciones lipídicas y efectos adversos. La actualización de la RSL en busca de evidencia publicada entre mayo de 2009 y agosto de 2013 no permitió identificar evidencia adicional.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Listado de estudios incluidos y excluidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RSL:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Incluidos: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rizos (2012) (8)</li> <li>▪ Hooper (2009) (9)</li> <li>▪ Chowdhury (2012) (10)</li> <li>▪ Kotwal (2012) (11)</li> <li>▪ Wei (2011) (12)</li> <li>▪ Kwak (2012) (13)</li> <li>▪ Larsson (2012) (14)</li> <li>▪ Pan (2012) (16)</li> <li>▪ Sharma (2009) (17)</li> <li>▪ <u>Excluidos</u></li> <li>▪ Musa-Veloso (2011) (15)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Experimentos clínicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Incluidos <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Roncaglioni (2013) (18)</li> <li>▪ Maki (2011) (19)</li> <li>▪ Maki (2011) (20)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Skulas-Ray (2011) (21)</li> <li>▪ Vecka (2012) (22)</li> <li>▪ <u>Excluidos</u></li> <li>▪ Itakura (2012) (23)</li> <li>▪ Svensson (2011) (24)</li> <li>▪ Bitzur (2010) (25)</li> </ul>
--	--

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado seleccionados/encontrados
CRD database	( (Dyslipidemia) OR (lipids) AND (omega 3) )	Revisiones sistemáticas	2009 a 2013	0/1
The Cochrane library	(dyslipidemia or hyperlipidemia or lipids) and (omega 3). mp	Revisiones sistemáticas	Agosto de 2009 a agosto de 2013	1/16
Pubmed	systematic[sb] AND ("dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "hyperlipidemias"[MeSH Terms] OR "lipids"[MeSH Terms]) AND ("Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR ("fatty acids, omega-3"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "omega-3"[All Fields]) OR "omega-3 fatty acids"[All Fields] OR "omega 3"[All Fields])	Revisiones sistemáticas	Agosto 2009 a agosto de 2013	8/148
Pubmed	(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) AND ("dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "hyperlipidemias"[MeSH Terms] OR "lipids"[MeSH Terms]) AND "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR ("fatty acids, omega-3"[MeSH Terms] OR ("fatty"[All Fields] AND "acids"[All Fields] AND "omega-3"[All Fields]) OR "omega-3 fatty acids"[All Fields] OR "omega 3"[All Fields]) AND ( (Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND	Experimentos clínicos	Agosto de 2012 a agosto de 2013	1/119

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado seleccionados/ encontrados
	("2012/08/01"[PDAT] : "2013/08/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])			
EMBASE	('omega 3' OR omega AND 3) AND 'dyslipidemia'/exp OR 'lipids'/exp OR 'hyperlipidemia'/exp AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [1-8-2013]/sd NOT [1-9-2013]/sd	Experimentos clínicos	Agosto de 2012 a agosto de 2013	0/13
Pubmed	("LDL"[All Fields] OR "HDL"[All Fields] OR "triglycerides"[All Fields] OR "cholesterol"[All Fields]) AND "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR ("fatty acids, omega-3"[MeSH Terms] OR "omega-3 fatty acids"[All Fields] OR "omega 3"[All Fields]) AND ( (Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("2010/12/01"[PDAT] : "2013/08/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms]) AND ( (Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms])	Experimentos clínicos	Diciembre de 2010 a agosto de 2013	9/357

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de las RSL incluidas y de los desenlaces abordados**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados	Última fecha de búsqueda
Rizos (2012)	++	Prevención secundaria (muerte, infarto, ACV). Prevención mixta primaria y secundaria (muerte, infarto, ACV).	Agosto de 2012
Hooper (2009)	++	Prevención primaria o secundaria (muerte, infarto, ACV, niveles de fracciones lipídicas, efectos secundarios).	Febrero de 2002
Chowdhury (2012)	+	Prevención primaria y secundaria (ACV).	Septiembre de 2012
Kotwal (2012)	++	Prevención primaria o secundaria (muerte, infarto, ACV).	Marzo de 2011
Wei (2011)	+	Prevención primaria o secundaria (niveles de fracciones lipídicas).	Diciembre de 2011
Kwak (2012)	++	Prevención secundaria (muerte, infarto, ACV).	Abril de 2011
Larsson (2012)	+	Prevención primaria o secundaria (ACV).	Noviembre de 2012
Musa-Veloso (2011)	-	Prevención primaria o secundaria (muerte, infarto, ACV).	Agosto de 2010
Pan (2012)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido linoleico.</li> <li>Prevención primaria o secundaria (muerte, infarto, ACV).</li> </ul>	Enero de 2012
Sharma (2009)	++	<ul style="list-style-type: none"> <li>Omega 3 más estatinas.</li> <li>Prevención primaria o secundaria (muerte, infarto, ACV, niveles fracciones lipídicas, efectos adversos).</li> </ul>	Mayo de 2009

La evaluación de calidad se presenta según las recomendaciones de SIGN, basadas en una evaluación sistemática de la capacidad de los estudios para minimizar los sesgos: ++ se refiere a estudios de buena calidad, con características que minimizan adecuadamente la posibilidad de sesgos; + implica calidad intermedia, con control parcial del potencial de sesgos, y - se refiere a estudios de mala calidad, con alto riesgo de sesgos.

#### 10.4. Resumen de hallazgos

##### 10.4.1. Omega 3 en prevención secundaria

La revisión de Rizos (8) incluyó 20 estudios, publicados entre 1989 y 2012; de ellos, 13 presentaban información de pacientes con eventos cardiovasculares o cerebrovasculares previos (prevención secundaria) (26-38). En total, fueron incluidos 28 559 pacientes. La administración de omega 3 podía ser a través de la

dieta (2 estudios, 5147 pacientes) (28,38) o por medio de suplementos (11 estudios, 23 412 pacientes) (26,27,29-37). La dosis promedio fue de 1, 5 g/día. El tiempo de seguimiento en los distintos estudios fue, en promedio, de 2 años.

Los dos estudios que evaluaron la administración de omega 3 mediante consejería nutricional mostraron conclusiones opuestas (en uno de ellos aumentaba la incidencia de la muerte, y en el otro la disminuía), sin una explicación clara, por lo que los autores consideraron no metaanalizar la información. Con base en dicha información, se considera que no hay evidencia capaz de respaldar su uso.

En la tabla 3 se presentan los resultados del impacto de la administración de suplementos de omega 3 en la incidencia de mortalidad, de IAM o de ACV entre pacientes incluidos en estudios de prevención secundaria.

No se hacen evidentes diferencias clínica ni estadísticamente significativas en la incidencia de muerte por cualquier causa (RR 0, 95 IC 95% 0, 86; 1, 04), IAM (RR 0, 82 IC 95% 0, 63; 1, 08) o ACV (RR 1, 17 IC 95% 0, 90; 1, 53). Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de muerte de origen coronario (RR 0, 81 IC 95% 0, 70; 0, 93).

De igual forma, las revisiones sistemáticas de Kotwal (11) y Kwak (13) (evaluadas como de alta calidad, pero menos actualizadas que la RSL de Rizos) no hallaron diferencias significativas en la incidencia de muerte por cualquier causa, IAM o ACV.

La RSL de Kwak (13) encontró una disminución en la incidencia de muerte de origen coronario (RR 0, 94 IC 95% 0, 84; 0, 99) similar a la reportada por Rizos, pero más pequeña (8).

Las revisiones sistemáticas de Chowdhury (10) y Larsson (14) (evaluadas como de calidad intermedia SIGN +) refuerzan los datos presentados previamente, al no encontrar diferencias en la incidencia global de ACV (isquémicos o hemorrágicos) entre pacientes que recibieron suplementación con omega 3 como prevención secundaria.

**Tabla 3. Resumen de la evidencia sobre impacto de la administración de omega 3 en la incidencia de mortalidad, IAM o ACV. Prevención secundaria**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes en grupo intervención/ grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Rizos, 2012 M-A	Suplementos de omega 3.	Mortalidad total	10	Suplementos de omega 3/placebo 11718/11694	RR 0,95 (0,86; 1,04)
		Mortalidad cardiovascular	9	Suplementos de omega 3/placebo 10368/10399	RR 0,81 (0,70; 0,93)
		IAM	9	Suplementos de omega 3/placebo 9320/9317	RR 0,82 (0,63; 1,08)
		ACV	6	Suplementos de omega 3/placebo 7225/7208	RR 1,17 (0,90; 1,53)

Abreviaturas: M-A: metaanálisis, RR: riesgo relativo.

#### 10.4.2. Omega 3 en prevención primaria

La revisión de Rizos (8), actualizada hasta agosto de 2012, no halló ningún estudio donde se evaluara el uso de suplementación de omega 3 exclusivamente en la prevención primaria de eventos cardiovasculares. La actualización de la RSL permitió identificar el estudio de Roncaglioni (18), que evalúa a 12 505 pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular, pero sin IAM previo (prevención primaria). Los pacientes fueron aleatorizados a omega 3 o placebo (aceite de oliva). La dosis fue de 1 g/día. El tiempo de seguimiento fue, en promedio, de 5 años.

En la tabla 4 se presentan los resultados del impacto de la administración de suplemento de omega 3 en la incidencia de la mortalidad de origen cardiovascular e IAM entre pacientes en el mencionado estudio. No se hallaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en la incidencia de ninguno de tales desenlaces. Para IAM el HR fue de 0,95 (IC 95% 0,81; 1,11), y para mortalidad cardiovascular, HR 1,03 (IC 95% 0,82; 1,30).

La revisión sistemática de Chowdhury (10) (evaluada como de calidad intermedia SIGN +) evaluó la incidencia de ACV (isquémicos o hemorrágicos) entre pacientes que recibieron suplementación con omega 3 como prevención primaria, con base en los resultados de 2 ECA (39, 40). No se encontró diferencia en este desenlace (RR 0,98 IC 95% 0,89; 1,08).

**Tabla 4. Resumen de la evidencia sobre el impacto de la administración de omega 3 en la incidencia de mortalidad, IAM o ACV. Prevención primaria**

Referencia/ Tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de participantes en grupo intervención/ grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Roncaglioni (2013) ECA	Suplementos de omega 3	Mortalidad cardiovascular	Suplementos de omega 3/placebo 6239/6266	HR 1,03 (0,82; 1, 30)
		IAM	Suplementos de omega 3/placebo 6239/6266	HR 0,95 (0,81; 1, 11)
Chowdhury (2012) M-A		ACV	Suplementos de omega 3/placebo 15 607/15 574	RR 0,98 (0,89; 1, 08)

Abreviaturas: M-A, ECA: experimento clínico aleatorizado; HR: hazard ratio; RR: riesgo relativo.

#### 10.4.3. Impacto de la suplementación de omega 3 en los niveles de fracciones lipídicas

Las revisiones sistemáticas de Hooper (9) y Wei (12) evaluaron el impacto de la suplementación de omega 3 en los niveles de las fracciones lipídicas.

La revisión de Hooper (9) evaluó 48 experimentos clínicos aleatorizados y 41 estudios de cohortes. De ellos, 17 evaluaron el impacto de los suplementos de omega 3 en las fracciones lipídicas (41-48). Se hizo un análisis de subgrupos para las diferentes dosis de omega 3. La tabla 5 presenta los resultados de dichas RSL para el cambio en los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL.

Los resultados demuestran que la suplementación de omega 3 reduce, y de forma clínica y estadísticamente significativa, los niveles de triglicéridos. Adicionalmente, el efecto es mayor mientras más alta sea la dosis administrada. De igual forma, se evidencia un leve aumento significativo estadísticamente, pero no clínicamente, en los niveles de colesterol LDL.

No se documentó impacto alguno en los niveles de colesterol total ni de colesterol HDL en ninguna de las dosis evaluadas.

La actualización de esta RSL permitió identificar 4 experimentos cruzados (19-22) que evalúan el impacto de la suplementación de omega 3 a dosis altas (mayores que 3 g) en las fracciones lipídicas; cada uno de ellos, pequeño (menos de 60 pacientes), con periodos de intervención cortos (de entre 6 y 8 semanas).

Los estudios evaluaron a pacientes con hipercolesterolemia pura (19) (calificación SIGN +), hipertrigliceridemia pura (20,21) (calificación SIGN ++) o con síndrome metabólico asociado a hipertrigliceridemia (22) (calificación SIGN +). Todos esos estudios demostraron hallazgos similares a los

reportados por la RSL; es decir, disminución clínica y estadísticamente significativa en los niveles de triglicéridos (entre 22 mg/dL-64 mg/dL). Adicionalmente, no se evidenció impacto estadística ni clínicamente significativo en los niveles de colesterol total, colesterol HDL ni colesterol LDL.

Se excluyó un estudio adicional (23), dado que no evaluaba las dosis administradas de omega 3, sino las concentraciones sanguíneas alcanzadas y su correlación con el perfil lipídico.

**Tabla 5. Resumen de la evidencia sobre el impacto de la administración de omega 3 en los niveles de las diferentes fracciones lipídicas**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes en el grupo intervención/ grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Hooper 2009 M-A	Suplemento de omega 3	Colesterol LDL	12	Suplemento omega 3/dieta usual 864/809	DM 4, 94 mg/dl (1, 14; 8, 36)
		Colesterol HDL	17	Suplemento omega 3/dieta usual 1993/1919	DM 0, 38 mg/dl (-1, 14; 1, 9)
		Colesterol total	17	Suplemento omega 3/dieta usual 1998/1920	DM 1, 14 mg/dl (-2, 3; 4, 56)
		Triglicéridos	3	Suplemento omega 3 a dosis bajas (0, 4 a 2, 4 g) / dieta usual 116/112	DM -10, 6 mg/dl (-19, 8; -1, 72)
		Triglicéridos	4	Suplemento omega 3 a dosis intermedia (2, 5 g a 4, 4 g) / dieta usual 376/345	DM -10, 6 mg/dl (-27, 0; 6, 1)
		Triglicéridos	6	Suplemento omega 3 a dosis alta (Mayor a 4, 5 g) / dieta usual 542/527	DM -23, 2 mg/dl (-33, 4; -13, 3)

Abreviaturas: M-A: metaanálisis, RR: riesgo relativo, DM: diferencia de medias.

#### 10.4.4. Efectos secundarios asociados a la suplementación de omega 3

La revisión de Hooper (9), presentada previamente en la sección de impacto de la suplementación de omega 3 en las fracciones lipídicas, evaluó, además, la incidencia de efectos secundarios. Considerando críticos los desenlaces seleccionados por el grupo de desarrollador de la guía se presentan los datos respecto al cáncer y el olor a pescado (tabla 6).

Diez experimentos clínicos aleatorizados y diez estudios de cohorte evaluaron la incidencia del cáncer en pacientes que recibieron altas dosis de omega 3, comparados con quienes recibieron bajas dosis. No se identificaron efectos clínica ni estadísticamente significativos en tal desenlace (RR 1, 07 IC 95% 0, 88; 1, 30).

El estudio de Kotwal (11) reporta, así mismo, que la incidencia del cáncer en pacientes con suplementación de omega 3, al compararla con el placebo, no es diferente (RR 1, 10 IC 95% 0, 98; 1, 23).

Ocho experimentos clínicos analizaron el impacto de la suplementación de omega 3 respecto a la incidencia del mal olor o del sabor a pescado. Los resultados son compatibles con un aumento de más de tres veces en la incidencia de este efecto adverso, que resulta significativo, tanto clínica como estadísticamente. Esto condiciona falta de adherencia al tratamiento. Los pacientes en suplementación de omega 3 suspendieron la terapia 62% más que los pacientes con placebo. (RR 1, 62 IC 95% 1, 10; 2, 40).

**Tabla 6. Resumen de la evidencia sobre el impacto de la administración de omega 3 en la incidencia de efectos secundarios**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número participantes en el grupo intervención/ grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Hooper 2009 M-A	Suplementos de omega 3.	Cáncer	10 ECA	Suplementos de omega 3 dosis altas/dosis bajas 8752/8681	RR 1, 07 (0, 88; 1, 30)
			10 Cohorte	Suplementos de omega 3 dosis altas/dosis bajas 58473/53987	RR 1, 02 (0, 87; 1, 19)
		Mal olor, eructos o sabor a pescado	8 ECA	Suplementos de omega 3/placebo 762/559	RR 3, 63 (1, 97; 6, 67)

Abreviaturas: M-A: metaanálisis; ECA: experimento clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

#### **10. 4. 5. Suplementos de omega 3 de origen vegetal**

La revisión sistemática publicada por Pan (16) evaluó la evidencia disponible, hasta el momento, sobre el impacto del consumo de omega 3 de origen vegetal, y, específicamente, el consumo de ácido linolénico, en la incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. La revisión no identificó ningún experimento clínico aleatorizado, por lo cual las conclusiones se basan en estudios de cohortes (19 prospectivas y 8 retrospectivas), lo que, de base, condiciona una limitación importante en la calidad de la evidencia. De los 27 estudios de cohortes, solo 12 evaluaron los desenlaces de interés seleccionados para la presente guía. Una limitación adicional de la evidencia es la alta heterogeneidad reportada a la hora de combinar los resultados de los diferentes estudios (valores de I<sup>2</sup> superiores al 50% para las evaluaciones referentes a IAM no fatal y ACV).

La tabla 7 presenta los resultados del impacto del consumo de omega 3 de origen vegetal en la incidencia de muerte de origen cardiovascular, IAM y ACV.

**Tabla 7. Resumen de la evidencia sobre el impacto del consumo de omega 3 de origen vegetal en la incidencia de mortalidad, IAM y ACV**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Grupo intervención/ grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Pan (2012) M-A	Consumo de omega 3 de origen vegetal (ácido a-linolénico).	Mortalidad cardiovascular	6 cohortes	Ac. a-linolénico/placebo	RR 0, 80 (0, 68; 0, 98)
		IAM	3 cohortes	Ac. a-linolénico/placebo	RR 0, 84 (0, 61; 1, 15)
		ACV	3 cohortes	Ac. a-linolénico/placebo	RR 0, 96 (0, 78; 1, 17)

Abreviaturas: M-A, ECA: experimento clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo.

A pesar de las limitaciones mencionadas en la evidencia, los resultados son similares a los presentados para los estudios de suplementación de omega 3 de origen marino. Se encuentra una disminución clínica y estadísticamente significativa en la incidencia de las muertes de origen cardiovascular (RR 0, 80 IC 95% 0, 68; 0, 98), sin evidencia de impacto sobre la incidencia de IAM no fatal (RR 0, 84 IC 95% 0, 61; 1, 15), ni en la incidencia de ACV (RR 0, 96 IC 95% 0, 78; 1, 17).

La actualización de esta RSL permitió identificar dos estudios (24,25) que fueron excluidos por no evaluar los desenlaces de interés.

#### **10.4.6. Asociación entre estatinas y suplementos de omega 3**

La revisión de Sharma (17,49), actualizada hasta mayo de 2009, identificó 10 experimentos clínicos aleatorizados que evaluaban el impacto de asociar suplementación de omega 3 al manejo de dislipidemia con estatinas, comparado con estatinas como monoterapia (39,50-55). El total, se incluyó en los diferentes estudios a 19 202 pacientes, de los cuales la inmensa mayoría provienen de un solo estudio (39), y corresponden a pacientes tanto de prevención primaria como de prevención secundaria. La dosis de omega 3 fue de 1, 8 g/día. Las estatinas evaluadas fueron, principalmente, pravastatina y simvastatina, administradas a dosis variables. El tiempo de seguimiento fue, en promedio, de 34 semanas.

En la tabla 8 se presentan los resultados del impacto de la administración de terapia combinada de estatinas con omega 3, comparada con estatinas como monoterapia, en la incidencia de mortalidad total, IAM, ACV, niveles de fracciones lipídicas y efectos secundarios.

**Tabla 8. Resumen de la evidencia sobre el impacto de asociar omega 3 al manejo con estatinas, comparado con monoterapia, en la incidencia de mortalidad, IAM, ACV, fracciones lipídicas y efectos secundarios**

Referencia/ tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número de estudios	Número de pacientes en el grupo intervención/grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Sharma 2009 M-A	Terapia combinada de estatinas y suplemento de omega 3	Mortalidad total	3 ECA	Terapia combinada/ monoterapia 9469/9471	RR 1,08 (0,91; 1,28)
		IAM	1 ECA	Terapia combinada/ monoterapia 9326/9319	RR 0,76 (0,56; 1,04)
		ACV	1 ECA	Terapia combinada/ monoterapia 9326/9319	RR 1,02 (0,82; 1,27)
		Niveles LDL	2 ECA	Terapia combinada/ monoterapia 133/145	DM 5,26 (1,79; 8,74)
		Niveles HDL	3 ECA	Terapia combinada/ monoterapia 142/155	DM 5,20 (2,95; 7,45)
		Cáncer	1 ECA	Terapia combinada/ monoterapia 9326/9319	1,11 (0,92; 1,34)
		Rabdomiolisis	1 ECA	Terapia combinada/ monoterapia 122/132	0

*Abreviaturas:* M-A: metaanálisis; ECA: experimento clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; DM: diferencia de medias (las diferencias de medias se presentan en mg/dL).

En general, los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de mortalidad, IAM y ACV al asociar la suplementación de omega 3 al manejo con estatinas. De igual forma, no se observaron diferencias en la incidencia de efectos secundarios. Ningún estudio reportó cambios potenciales en los niveles de triglicéridos.

La actualización de esta RSL permitió detectar tres estudios que evalúan el efecto de la adición de omega 3 al manejo con estatinas (34,56,57). En general, los tres estudios fueron evaluados como de alta calidad metodológica (SIGN ++), evalúan a pacientes con eventos coronarios previos e incluyen cantidades significativas de pacientes (más de 2500 en cada estudio). Los resultados son similares a los presentados por la RSL, sin que se evidenciaran beneficios de adicionar suplementos de omega 3 al manejo con estatinas en la incidencia de IAM, ACV o muerte.

Resulta interesante, sin embargo, el análisis presentado por Eussen (57), el cual sugiere que la administración de omega 3 como monoterapia reduce la tasa de eventos coronarios mayores (IAM, ACV, muerte súbita o

necesidad de revascularización de urgencia), al compararse con el placebo, efecto menor que el asociado a la administración de estatinas solas. De igual forma, el estudio demuestra que el uso de la terapia combinada no es superior al efecto de la estatina como monoterapia. El número de eventos en dicho estudio, sin embargo, fue relativamente bajo, por lo cual las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Dos estudios adicionales, detectados durante la búsqueda para la actualización de la RSL, fueron excluidos, por su baja calidad metodológica (SIGN -) (58,59).

### 10.5. Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 9 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad al conjunto de la evidencia, para cada uno de los desenlaces en cada subgrupo propuesto. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo ##.

**Tabla 9. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre uso de omega 3 en presentación farmacológica**

Subgrupo	Desenlace	Calidad de la evidencia
Omega 3 como monoterapia en prevención secundaria	Mortalidad cardiovascular	⊕⊕⊕⊕ Alta
	IAM	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	ACV	⊕⊕⊖⊖ Baja
Omega 3 como monoterapia en prevención primaria	Mortalidad cardiovascular	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	IAM	⊕⊕⊕⊕ Alta
	ACV	⊕⊕⊕⊕ Alta
Omega 3 como monoterapia en prevención mixta (Primaria o secundaria)	Colesterol total	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Colesterol LDL	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Colesterol HDL	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Triglicéridos	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Cáncer	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Mal olor o sabor a pescado.	⊕⊕⊕⊕ Alta
Omega 3 asociado a estatinas	Mortalidad cardiovascular	⊕⊕⊖⊖ Baja
	IAM	⊕⊕⊖⊖ Baja
	ACV	⊕⊕⊕⊖ Moderada
	Colesterol LDL	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Cáncer	⊕⊕⊕⊖ Moderada

## 10.2. Formulación de las recomendaciones

### 10.2.1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

A la hora de hacer las recomendaciones se tuvieron en cuenta las siguientes conclusiones de la evidencia presentada:

Respecto al uso de omega 3 como monoterapia:

- No se hallan diferencias clínica ni estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de la muerte por cualquier causa (RR 0,95 IC 95% 0,86; 1,04), IAM (RR 0,82 IC 95% 0,63; 1,08) o ACV (RR 1,17 IC 95% 0,90; 1,53) entre los pacientes con eventos cardiovasculares previos (prevención secundaria).
- Se notó una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de muerte de origen coronario (RR 0,81 IC 95% 0,70; 0,93); sin embargo, tal hallazgo resulta contradictorio, al no evidenciarse impacto sobre la mortalidad global.
- Entre los pacientes sin eventos cardiovasculares previos (prevención primaria), no se notaron diferencias clínica ni estadísticamente significativas en la incidencia de IAM (HR IC 0,95 0,81; 1,11), mortalidad cardiovascular (HR 1,03 IC 95% 0,82; 1,30) ni ACV (RR 0,98 IC 95% 0,89; 1,08).
- La suplementación de omega 3 reduce de forma clínica y estadísticamente significativa los niveles de triglicéridos. Adicionalmente, dicho efecto es mayor mientras más alta sea la dosis administrada. De igual forma, se evidencia un leve aumento significativo estadísticamente, pero no clínicamente, en los niveles de colesterol LDL.
- La información respecto al omega 3 de origen vegetal es de baja calidad, al provenir de estudios de cohorte, lo que no permite generar recomendaciones sobre su uso.
- No se identificaron efectos clínica ni estadísticamente significativos en la incidencia de cáncer (RR 1,07 IC 95% 0,88; 1,30).
- La suplementación de omega 3 condiciona un aumento de más de tres veces en el riesgo de presentar mal olor o sabor (a pescado) que resulta significativo, tanto clínica como estadísticamente, y es una de las causas principales que condicionaron la falta de adherencia al tratamiento. Los pacientes en suplementación de omega 3 suspendieron la terapia 62% más frecuentemente que los pacientes con placebo (RR 1,62 IC 1,10; 2,40).

Adicionalmente, cabe recalcar que se está hablando del omega 3 en presentación farmacológica, con dosis mayores que 2,5 g al día.

Sobre el uso de omega 3 en combinación con estatinas:

- Los resultados no dejan ver diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de mortalidad, IAM y ACV al asociar suplementación de omega 3 al manejo con estatinas.
- De igual forma, no se hicieron evidentes diferencias en la incidencia de efectos secundarios.
- Ningún estudio reportó potenciales cambios en los niveles de triglicéridos.

Con posterioridad a la reunión del GDG durante la cual se discutió la presente evidencia, estuvo disponible la versión preliminar de la guía para el manejo de dislipidemias del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA 2013). La conclusión de dicha guía concuerda con la siguiente recomendación, en cuanto a que no recomienda utilizar terapia combinada de estatinas con omega 3 (o ningún otro medicamento).

#### **10.2.2. Consideración de beneficios y riesgos**

Como beneficios de la medicación, se discutió dentro del grupo el potencial del medicamento de disminuir los niveles de triglicéridos cuando se utiliza a las dosis adecuadas. Incluso en esas dosis, no se encontró una incidencia mayor de efectos secundarios tipo cáncer o compromiso hepático o muscular. Por el contrario, resultan muy significativos los efectos secundarios que limitan la adherencia a la terapia; en especial, los efectos de olor, sabor o eructos a pescado. Cabe aclarar que no todos los pacientes presentan dichos efectos, pero para quienes los desarrollan no hay medidas efectivas que puedan controlarlos.

#### **10.2.3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes**

En las reuniones del GDG para formular las recomendaciones respecto al uso de omega 3 se utilizó la metodología de participación.

Específicamente, los representantes de los pacientes tuvieron opiniones disímiles respecto a la tolerancia a efectos secundarios, y, en especial, sobre la probabilidad de presentar mal olor o sabor a pescado. Algunos de ellos conceptuaron que aceptarían dicho efecto adverso con tal de recibir los potenciales beneficios del medicamento, mientras otros opinaron lo contrario.

Con base en lo anterior, se decidió generar recomendaciones diferenciales, que tengan en cuenta las preferencias de los pacientes en cuanto al tema.

#### **10.2.4. Implicaciones sobre los recursos**

No se hizo evaluación económica sobre el uso de recursos para implementar las recomendaciones.

#### **10.2.5. Recomendaciones**

No se recomienda el uso de omega 3 como primera línea de tratamiento para la dislipidemia.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

Se sugiere administrar suplementos de omega 3 (presentación farmacológica con dosis superiores a 2, 5 g/día) en pacientes con eventos previos (prevención secundaria) que tengan intolerancia o contraindicación para recibir estatinas, fibratos y ácido nicotínico.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

En personas con las características previamente mencionadas, y que, adicionalmente, declaren no estar dispuestos a aceptar el efecto adverso (mal olor o sabor a pescado), se sugiere considerar el uso de otros medicamentos, tipo ezetimibe o resinas secuestradoras de ácidos biliares.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

Se sugiere administrar suplementos de omega 3 (presentación farmacológica con dosis superiores a 2, 5 g/día) en pacientes con hipertrigliceridemia persistente, mayor que 500 mg/dL, a pesar del manejo con fibratos.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

**10.2.5.3.** Se sugiere no utilizar la combinación de omega 3 y estatinas.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

#### **Puntos de buena práctica clínica**

- Se insiste en que se está haciendo referencia al omega 3 en presentación farmacológica, y no a dietas ricas en omega 3 ni en omega 3 de origen vegetal. Dichas formas de administración no proporcionan las dosis que han demostrado beneficios en los estudios clínicos presentados.
- De igual forma, cabe resaltar que la mayoría de los suplementos nutricionales disponibles en el mercado presentan concentraciones de omega 3 de entre 300 mg y 720 mg, por lo cual se requerirían, como mínimo, 3 cápsulas de este tipo, y habitualmente 8, para alcanzar la dosis sugerida de 2, 5 g/día, como mínimo.

#### **10.2.6. Requisitos estructurales**

No se identificó ningún requisito estructural para implementar las recomendaciones sobre el omega 3.

#### **10.2.7. Vigencia de la recomendación**

La vigencia de las recomendaciones sobre el uso de omega 3, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se harán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

## 2.8. Recomendaciones de investigación

No se identificaron vacíos en el conocimiento que requieran investigación adicional para actualizar las recomendaciones sobre el uso de omega 3.

## Referencias

1. Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, et al. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet*. 2010;376:540-50.
2. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *American J Clin Nutrit*. 2006;83 (6 Suppl) :1467S-76S.
3. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny J, et al. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J Lipid Res*. 2001;42:1257-65.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
5. U S Food and Drug Administration [internet Home Page]. 2013. [citado 2013 ago. 8]. Disponible en: <http://www.fda.gov>.
6. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
7. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
8. Rizos E, Ntzani E, Kostapanos MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid. *JAMA*. 2013;308:1024-33.
9. Hooper L, Harrison R, Summerbell C, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003177.
10. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, et al. Association between fish consumption , long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:1-9.
11. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2012;5:808-18.
12. Wei MY, Jacobson T. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscl Rep*. 2011;13:474-83.
13. Kwak SM, Myung S-K, Lee YJ, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Int Med*. 2012;172:686-94.
14. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:895-901.

15. Musa-Veloso K, Binns M, Kocenas A, et al. Impact of low v. moderate intakes of long-chain n-3 fatty acids on risk of coronary heart disease. *Br J Nutr.* 2011;106:1129-41.
16. Pan A, Chen M, Chowdhury R, et al.  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease : a systematic. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:1262-73.
17. Sharma M, Ansari MT, Abou-setta AM, et al. Review annals of internal medicine systematic review : comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2009;151:622-30.
18. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, et al. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *New Eng J Med.* 2013;368:1800-8.
19. Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, et al. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters on fasting lipid profile in subjects with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:489-94.
20. Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, et al. Prescription omega-3-acid ethyl esters reduce fasting and postprandial triglycerides and modestly reduce pancreatic  $\beta$ -cell response in subjects with primary hypertriglyceridemia. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids.* 2011;85:143-8.
21. Skulas-ray AC, Kris-etherton PM, Harris WS, et al. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides , inflammation , and endothelial function in healthy persons with. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:243-52.
22. Vecka M, Dušejovská M, Staňková B, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Neuroendocrinol Lett.* 2012;33:87-92.
23. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al. The change in low-density lipoprotein cholesterol concentration is positively related to plasma docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19:673-9.
24. Svensson J, Rosenquist A, Ohlsson L. Postprandial lipid responses to an alpha-linolenic acid-rich oil, olive oil and butter in women : A randomized crossover trial. *Lipids Health Dis.* 2011;10:106.
25. Bitzur R, Cohen H, Cohen T, et al. The metabolic effects of omega-3 plant sterol esters in mixed hyperlipidemic subjects. *Cardiovascular drugs and therapy/sponsored by the Int Soc Cardiovasc Pharmacother.* 2010;24:429-37.
26. Von Schacky C, Angerer P. The effect of dietary -3 fatty acids on coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 1999;130:554-62.
27. Sacks FM, Stone P, Gibson M. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1492-8.
28. Burr ML, Ashfield-Watt PL, Dunstan FDJ, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:193-200.
29. Marchioli R. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) -Prevenzione. *Circulation.* 2002;105:1897-903.

30. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122:2152-9.
31. Garbagnati F, Cairella G, De Martino A, et al. Is antioxidant and n-3 supplementation able to improve functional status in poststroke patients? Results from the Nutristroke Trial. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27:375-83.
32. Albrektsen G, Landmark K, Moen S, et al. Effects of a high-dose concentrate of n $\times$ 3 fatty acids or corn oil introduced early after an acute myocardial infarction on serum. 2001;50-6.
33. Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, et al. N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *CJASN*. 2006;1:780-6.
34. Galán P, Kesse-guyot E, Briancon S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases : a randomised placebo controlled. *BMJ*. 2010;341:c6273. doi: 10. 1136/bmj. c6273.
35. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. N-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *New Eng J Med*. 2010;363:2015-26.
36. Leng G, Lee A, Fowkes F. Randomized controlled trial of gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid in peripheral arterial disease. *Clin Nutr*. 1998;17:265-71.
37. Singh R, Niaz M, Sharma J, et al. Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival 4. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11:485-91.
38. Burr M, Fehily A, Gilbert J. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-61.
39. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Eff ects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090-8.
40. Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J*. 2008;155:26-32, 32. e1-6.
41. Ness R, Hughes J, Elwood PC, et al. The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfarction trial (DART). *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:512-8.
42. Brox J, Olaussen K, Osterud B, et al. A long-term seal- and cod-liver-oil supplementation in hypercholesterolemic subjects. *Lipids*. 2001;36:7-13.
43. Connor WE, Prince MJ, Ullmann D, et al. The hypotriglyceridemic effect of fish oil in adult-onset diabetes without adverse glucose control. *An New York Acad Sci*. 1993;683:337-40.
44. Eritsland J, Arnesen H, Grmseth K, et al. Effect of dietar with n-3 fatty ad i s on coronary artery. *Am J Cardiol*. 1996;77:31-6.

45. Johansen O, Brekke M, Seljeflot I, et al. N-3 fatty acids do not prevent restenosis after coronary angioplasty: results from the CART study. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1619-26.
46. Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs A. et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation.* 1994;90:2248-57.
47. Rossing P, Hansen BV, Nielsen FS, et al. Fish oil in diabetic nephropathy. *Diab Care.* 1996;19:1214-9.
48. Randomized A, Trial P, Schacky C, et al. The effect of dietary -3 fatty acids on coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med.* 1999;130:554-62.
49. Sharma J. Comparative effectiveness of lipid-modifying agents. *Agency Healthcare Res Qual.* 2009;1-120.
50. Davidson MH, Macariola-Coad JR, McDonald M, et al. Separate and joint effects of marine oil and simvastatin in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 1997;80:797-8.
51. Davidson MH, Stein E, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Therap.* 2007;29:1354-67.
52. Meyer BJ, Hammervold T, Rustan AC, et al. Dose-dependent effects of docosahexaenoic acid supplementation on blood lipids in statin-treated hyperlipidaemic subjects. *Lipids.* 2007;42:109-15.
53. Chan DC, Watts GF, Mori T, et al. Factorial study of the effects of atorvastatin and fish oil on dyslipidaemia in visceral obesity. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:429-36.
54. Nordøy A, Bønaa KH, Nilsen H, et al. Effects of Simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Int Med.* 1998;243:163-70.
55. Durrington PN, Bhatnagar D, Mackness MI, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart (British Cardiac Society).* 2001;85:544-8.
56. Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation.* 2010;122:2152-9.
57. Eussen SRBM, Geleijnse JM, Giltay EJ, et al. Effects of n-3 fatty acids on major cardiovascular events in statin users and non-users with a history of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:1582-8.
58. Agouridis P, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or  $\omega$ -3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome. *Int J Clin Pract.* 2012;66:843-53.
59. Kim S, Kim M, Lee H, et al. Prospective randomized comparison between omega-3 fatty acid supplements plus simvastatin versus simvastatin alone in Korean patients with mixed dyslipidemia: lipoprotein profiles and heart rate variability. *Eur J Clin Nutr.* 2010;65:110-6.

## 11. Manejo farmacológico con resinas secuestradoras de ácidos biliares

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Néstor Fabián Correa González, Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Angélica Higuera Moreno, Ángel Alberto García Peña, Gregorio Sánchez Vallejo.

### 11. 1. Formulación del problema

#### 11.1.1. Pregunta clínica

En la población adulta con hipercolesterolemia, quienes tienen contraindicación de estatinas o no las toleran, ¿el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, comparado con terapia combinada con estatinas o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Estreñimiento.
- f. Adherencia.

### 11.2. Fundamentación

El pilar fundamental del tratamiento farmacológico de las dislipidemias en la población adulta son las estatinas, tal como se describió en las preguntas y los capítulos previos; sin embargo, algunos grupos de pacientes, pese a tener una clara indicación de manejo farmacológico con tal grupo de medicamentos, presentan intolerancia a la medicación, efectos secundarios que obligan a suspender dicha terapia o no logran reducciones significativas en las fracciones lipídicas, todo lo cual impacta de forma negativa los desenlaces cardiovasculares de interés. Por ello, es necesario evaluar las alternativas farmacológicas a las estatinas para tratar las dislipidemias, y dentro de las cuales se incluyen las resinas secuestradoras de ácidos biliares, tales como la colestiramina, el colestipol y el colesevelam, que actualmente se presentan como alternativas de segunda y tercera línea de manejo.

Considerando los objetivos y los desenlaces seleccionados en la fase inicial de la presente guía, se decidió evaluar la evidencia disponible con el uso de resinas (colestiramina, colestipol, colesevelam) en calidad de

estrategia hipolipemiente como monoterapia o en asocio a estatina, comparado con no usarlas, para disminuir la mortalidad y los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares son moléculas de carga positiva que se unen en la luz intestinal a los ácidos biliares, y conforman así un compuesto insoluble e inabsorbible que promueve su excreción por la materia fecal. Al impedir su absorción, se inhiben la recirculación por la circulación enterohepática y el posterior reciclaje de los ácidos biliares, y ello genera una retroalimentación positiva para producir nuevos ácidos biliares a partir del colesterol. Al disminuir las reservas de colesterol del hepatocito, este expresa receptores de membrana para capturar LDL, y así genera una reducción de los niveles plasmáticos de LDL en la sangre (1-3).

Tres son los integrantes de esta familia de medicamentos: Colestiramina, Colestipol y Colesevelam; su uso, según se ha demostrado, disminuye del 18%-25% los niveles de colesterol LDL (3). Como ventajas se destacan su bajo costo y su baja toxicidad, pues no tienen absorción a la circulación sistémica. Como desventajas, en algunas personas pueden aumentar la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), y aumentar así el nivel de triglicéridos, o bien, generar efectos secundarios en el área gastrointestinal, tales como constipación, dolor abdominal, náuseas y flatulencia; todo ello termina favoreciendo su pobre adherencia, estimada en el 40%-70%. Estos últimos eventos adversos pueden evitarse mediante el uso de Colesevelam. Adicionalmente, se ha visto su efecto benéfico en el manejo de la diabetes *mellitus* (DM), el prurito secundario a la enfermedad colestásica y la diarrea secundaria a la mal absorción de ácidos biliares (4).

### 11.3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Determinar la efectividad del manejo con resinas secuestradoras de ácidos biliares, solos o asociado a estatinas, en el manejo de pacientes con diagnóstico de dislipidemia mixta, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.
Aspecto clínico	Tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta usando resinas secuestradoras de ácidos biliares.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial con el tratamiento de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, en riesgo de desarrollar dislipidemia, o con diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resinas secuestradoras de ácidos biliares asociado a manejo estándar (estatinas).</li> <li>• Resinas secuestradoras de ácidos biliares solas.</li> <li>• Ningún manejo farmacológico.</li> </ul>
Desenlaces críticos e importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Críticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad.</li> <li>○ Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).</li> </ul> </li> <li>• <b>Importantes:</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Niveles de las fracciones lipídicas.</li> <li>○ Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> <li>○ Estreñimiento.</li> <li>○ Adherencia.</li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<p><b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</b> El proceso de búsqueda, evaluación de la calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas hasta el momento para dislipidemias (anexo búsqueda y evaluación de GPC) evidenció que ninguna de ellas dio coninformación que evalúe de forma sistemática el impacto de la administración de resinas secuestradoras de ácidos biliares, solas o en combinación con estatinas, en escenarios de prevención primaria y secundaria para disminuir las muertes y los desenlaces cardiovasculares seleccionados en la presente guía. Por tanto, se decidió no responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada en las guías de práctica clínica identificadas en la literatura internacional.</p> <p>Por otra parte, considerando la amplia aceptación que tienen estas guías, se decidió que la información contenida en ellas podría utilizarse como evidencia indirecta, en caso de requerirse un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i>, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura que evaluaran el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, publicadas hasta agosto de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database). No se utilizó límite de tiempo, dado que gran parte de los estudios realizados con resinas secuestradoras de ácidos biliares para el manejo de la dislipidemia se llevaron a cabo durante los años setenta y ochenta del siglo XX. Los términos de búsqueda utilizados y los resultados de dicho proceso se presentan en la tabla 1. Se identificó un metaanálisis (5) que evaluó el impacto de administrar resinas secuestradoras de ácidos biliares en combinación con estatina, comparado con el uso de monoterapia, en los diferentes desenlaces críticos e importantes seleccionados. La tabla 2 presenta la evaluación de calidad de esa revisión sistemática de la literatura (RSL).</p> <p>Como no se identificó ninguna RSL previa que analizara los secuestradores de ácidos biliares como monoterapia, se decidió hacer una RSL de <i>novo</i>, partiendo de la búsqueda de estudios primarios en las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (PubMed, EMBASE, Cochrane). Con las 453 referencias identificadas se procedió a seleccionar los estudios según los criterios de selección preestablecidos. Los criterios de inclusión y de exclusión utilizados para seleccionar los artículos primarios se presentan en la siguiente sección de este protocolo.</p> <p>Tras la búsqueda y la selección de estudios primarios se decidió incluir para el análisis cuatro estudios clínicos aleatorizados; adicionalmente, se decidió incluir un estudio de cohorte, por su aporte en información sobre adherencia que no se reportaba en los otros documentos.</p> <p>Todos los documentos fueron evaluados con la herramienta SIGN, para determinar su calidad metodológica. Los resultados de esa evaluación, así como un listado de los diferentes desenlaces evaluados en cada una de ellas se presentan en la tabla 3.</p>
Criterios de inclusión y de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: pacientes mayores de 18 años con o sin eventos cardiovasculares o cerebrovasculares previos.</li> <li>○ Estudios realizados en prevención primaria y en prevención secundaria.</li> <li>○ Exposición: resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia o asociadas a estatinas, por lo menos durante 24 semanas.</li> <li>○ Comparación: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo o dieta.</li> <li>▪ Estatinas como monoterapia.</li> </ul> </li> <li>○ Idioma: publicaciones en inglés o en español.</li> <li>○ Límite de tiempo: sin límite.</li> <li>○ Tipos de estudio: metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura, experimentos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>o Estudios sobre dislipidemias familiares.</li> <li>• <b>Selección de estudios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares por lo menos durante 24 semanas.</li> <li>o Los experimentos clínicos debían incluir, mínimo, a 50 pacientes que se hallaran expuestos al medicamento.</li> <li>o Los estudios deberían reportar datos sobre al menos uno de los desenlaces considerados críticos o de importancia para los pacientes.</li> </ul> </li> </ul>
--	--

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/encontrado
Embase	('hypercholesterolemia'/exp OR 'dyslipidemia'/exp) AND ('colestyramine'/exp OR 'colestipol'/exp OR 'colesevelam'/exp)	'controlled clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp AND [humans]/lim	Sin límites	204
The cochrane library	clinical trial or clinical trial, phase I, or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or comparative study or controlled clinical trial or multicenter study or randomized controlled trial) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholestyramine</li> <li>• Colesevelam</li> <li>• Colestipol</li> <li>• Dyslipidemia</li> <li>• Hypercholesterolemia</li> <li>• Hyperlipidemia</li> </ul>	Clinical trial, Comparative study, Controlled clinical trial, Multicenter study, Randomized controlled trial	Sin límites	197
Pubmed	1. (((("Hypercholesterolemia"[Mesh]) ) OR "Dyslipidemias"[Mesh]) OR "Hyperlipidemias"[Mesh]) AND "Cholestyramine Resin"[Mesh] 2. ((((((("Hypercholesterolemia"[Mesh]) ) OR "Dyslipidemias"[Mesh]) OR "Hyperlipidemias"[Mesh]) ) AND "Colestipol"[Mesh] 3. (((("Hyperlipidemias"[Mesh]) OR "Dyslipidemias"[Mesh]) OR "Hypercholesterolemia"[Mesh]) AND "colesevelam"[Supplementary Concept]	Clinical trial, Comparative study, Controlled clinical trial, Multicenter study, Randomized controlled trial, Humans, Adult + 19 years	Sin límites	252

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de la RSL incluida para evaluar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares asociadas al uso de estatinas**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados	Última fecha de búsqueda
Sharma (2009) (6)	++	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resinas secuestradoras de ácidos biliares más estatinas.</li> <li>Prevención primaria o secundaria (muerte, IAM, ACV, niveles de las fracciones lipídicas, efectos adversos).</li> </ul>	Mayo de 2009

**Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios primarios incluidos en la RSL para evaluar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados
Davidson (2010) (7)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención primaria (cambio en las fracciones lipídicas, efectos adversos).</li> <li>Uso de Colesevelam.</li> </ul>
Insull (2001) (8)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención mixta (cambio en las fracciones lipídicas, adherencia, efectos adversos).</li> <li>Uso de Colesevelam.</li> </ul>
Rifkind (1986) (9)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención primaria (IAM no fatal, cambio en el LDL, cambio en el colesterol total).</li> <li>Uso de Colestiramina.</li> </ul>
Gordon (1986) (10)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención primaria (cambio en el HDL).</li> <li>Uso de Colestiramina.</li> </ul>
Dorr (1978) (11)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención primaria o secundaria (IAM fatal y no fatal).</li> <li>Cambio en el colesterol total y en los triglicéridos, efectos adversos.</li> </ul>

## 11. 4. Resumen de hallazgos

### 11. 4. 1. Resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia

La tabla 4 presenta un resumen de las características de los estudios incluidos en la RSL de novo para evaluar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia.

**Tabla 4. Características de los estudios incluidos en la RSL de novo para evaluar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia.**

Grupo de estudio	Medicamento	N intervención	N placebo o intervención usual	Edad	Indicación	Dosis	Tiempo de uso
Davidson2010 (7)	Colesevelam	255	Cohorte	56, 4 (11, 6)	Prevención primaria	1, 75 a 3, 75 g/día	50 semanas
Rifkind 1986 (9)	Colestiramina	1906	1900	35-59 (media 47, 9)	Prevención primaria	24 g/día	7 a 10 años
Gordon 1986 (10)	Colestiramina	1906	1900	35-59	Prevención primaria	24 g/día	7 a 10 años
Dorr 1978 (11)	Colestipol	1149	1129	50, 6 hombres, 57, 1 mujeres, global 53, 9	Prevención mixta ( 26, 5% de pacientes con eventos previos)	15 g/día	1 a 3 años
Insull 2001 (8)	Colesevelam	400	94	56 (12)	Prevención mixta	2, 3 a 4, 5 g/día	24 semanas

Las tablas 5 a 7 presentan un resumen de los resultados de la administración de resinas secuestradoras de ácidos biliares en los desenlaces considerados críticos o importantes.

**Tabla 5. Impacto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en la incidencia de IAMy muerte.**

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en intervención/control; número de eventos	Tamaño del efecto RR
Rifkind (9) 1986 ECA	Colestiramina	IAM	1906/1900 155 (8, 3%) /187 (9, 8%)	0, 84 IC 95% (0, 67; 1, 01)
Dorr 1978 (11)	Colestipol	Muerte	1149/1129 37 (3, 2%) /48 (4, 2%)	0, 76 IC 95% (0, 5; 1, 15)

**Tabla 6. Impacto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en el perfil lipídico.**

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Lípidos al inicio de la intervención (Resina+dieta) /control (dieta) mg/dl	Diferencia de medias mg/dl
Rifkind 1986 ECA (9)	Colestiramina	LDL	218/219	-21, 9mg/dl
Insull 2001 ECA (8)	Colesevelam	LDL	158/155	-21, 2mg/dl
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	LDL	186	-28mg/dl
Gordon 1986 (10) ECA	Colestiramina	HDL	43, 9/44	1, 3 mg/dl
Insull 2001 ECA (8)	Colesevelam	HDL	48, 5/52	0 mg/dl
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	HDL	49, 5	5, 7mg/dl
Rifkind 1996 ECA (9)	Colestiramina	Colesterol total	291, 5/291, 8	-26 mg/dl
Insull 2001 (8) ECA	Colesevelam	Colesterol total	243/242	-18, 7 mg/dl
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	Colesterol total	270	-19 mg/dl
Dorr (11) 1978 ECA	Colestipol	Colesterol total	318/310	-30 mg/dl
Insull 2001 (8) ECA	Colesevelam	Triglicéridos	158, 7/171	7 mg/dl
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	Triglicéridos	145	9, 7 mg/dl
Dorr (11) 1978 ECA	Colestipol	Triglicéridos	228, 5/192, 1	2 mg/dl

**Tabla 7. Impacto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en la incidencia efectos adversos y adherencia.**

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en intervención/control; número de eventos	Tamaño del efecto RR
Insull (8) 2001 ECA	Colesevelam	Adherencia	400/90 358 (89, 5%) /86 (95%)	0, 94 0, 89-0, 99
Insull (8) 2001 ECA	Colesevelam	Constipación	400/94 50 (12, 5%) /7 (7, 44%)	1, 68
Dorr 1978 (11) ECA	Colestipol	Constipación	1149/1129 91 (7, 99%) /28 (2, 44%)	3, 27
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	Constipación	255 42 (16, 4%)	42

Los resultados son heterogéneos, por lo cual no fue posible hacer un metaanálisis de la información; sin embargo, se evidencia que no hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la muerte y al IAM, con reducción clínica y estadísticamente significativa en los niveles de colesterol LDL, y con ligera elevación de los niveles de triglicéridos.

La incidencia de efectos secundarios es significativamente más alta entre los pacientes que reciben resinas secuestradoras de ácidos biliares que entre quienes reciben placebo. El efecto secundario más común fue la constipación. Dichos efectos secundarios conllevaron una mayor probabilidad de suspender el medicamento.

No obstante lo anterior, cabe anotar que la evidencia recopilada y evaluada sobre dichos medicamentos proviene de un momento histórico cuando no se consideraba la estatina una estrategia de rutina en el tratamiento de pacientes con dislipidemia y enfermedad cardiovascular. El manejo y el control de los factores de riesgo cardiovascular, el uso de nuevas y más efectivas terapias farmacológicas y la introducción de algunos procedimientos invasivos han modificado el curso y el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares, y disminuido la severidad y la recurrencia de nuevos eventos (tanto en prevención primaria y secundaria), que no se utilizaban para cuando se desarrollaron los estudios mencionados en este protocolo; por ello, resulta inapropiado extrapolar esa información al momento actual del desarrollo y el avance en el manejo de enfermedades cardiovasculares.

#### **11. 4. 2. Resinas secuestradoras de ácidos biliares asociadas al uso de estatinas**

Para evaluar la efectividad de las resinas secuestradoras de ácidos biliares asociados al uso de estatinas, se encontró la RSL (6), la cual evaluó un total de 17 estudios clínicos que incluyeran la evaluación de la efectividad o de los potenciales riesgos asociados al uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina 1, 6-2, 4g/día, colesevelam 2, 3-3, 8g/día, colestipol 1, 65-20g/día), comparado con la administración de estatinas en monoterapia, en el escenario de prevención primaria o secundaria; se incluyeron para el análisis un total de 2930 pacientes. De esos estudios, 12 fueron multicéntricos, y 3, realizados en un solo centro; 2 estudios más no reportaron dicho dato en sus publicaciones. La financiación de todos los estudios corrió a cargo de la industria farmacéutica. Estos se llevaron a cabo en Norteamérica, Europa y Australia; no se incluyó a población latina o hispanoamericana.

Con el fin de evaluar los desenlaces cardiovasculares de interés, se incluyó a una población total de 511 pacientes, que fue seguida durante 24 semanas, como datos relevantes fueron excluidos de tales estudios los pacientes con hipertrigliceridemia (niveles de entre 300 mg/dl y 600mg/dl), enfermedad cardiovascular inestable, hipertensión arterial (HTA) o DM tipo 2 no controladas, enfermedad hepática, muscular o renal, o con elevación de transaminasas o CK total. Se halló evidencia para mortalidad total y para IAM, aunque sin diferencias estadísticamente significativas: mortalidad por todas las causas: OR 1, 07 (IC 95% 0, 11; 10, 51); IAM: OR 0, 35 (IC 95% 0, 01; 8, 9).

Sobre los efectos secundarios y los efectos adversos mayores, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el brazo de monoterapia con estatina vs. su asociación a resinas secuestradoras de ácidos biliares OR 0, 39 (IC 95% 0, 06; 2, 36), cuando fueron seguidos durante 30 semanas.

Respecto a la diferencia y a los cambios en las fracciones lipídicas, hubo una alta heterogeneidad entre las poblaciones y los perfiles clínicos de los participantes de los estudios incluidos, con  $I^2$  por encima del 80%, lo cual no permitió analizar dicha información, con datos controversiales entre los estudios clínicos incluidos; sin embargo, en términos generales, se halló una discreta reducción del LDL en la terapia combinada en comparación con la monoterapia, de entre el 3%-10% de los niveles de LDL inicial en 15 de los 17 estudios incluidos; los otros 2 estudios muestran una reducción similar con el uso de la monoterapia con estatinas. No se encontró evidencia para los demás desenlaces de interés.

**Tabla 8. Resumen de la evidencia en prevención primaria y secundaria de la administración de resinas secuestradoras de ácidos biliares vs. resinas secuestradoras de ácidos biliares asociada a estatina.**

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en intervención/control; número de eventos	Tamaño del efecto RR
Sharma 2009 (6)	Secuestradores de ácidos biliares más estatina.	Muerte	373 pacientes en total/2 eventos	OR 1, 07 (IC 95% 0, 11; 10, 51)
Sharma 2009 (6)	Secuestradores de ácidos biliares más estatina.	IAM	150 pacientes/unevento	OR 0, 35 (IC 95% 0, 01; 8, 9)
Sharma 2009 (6)	Secuestradores de ácidos biliares más estatina.	Efectos secundarios	278 pacientes/7 eventos	OR 0, 39 (IC 95% 0, 06; 2, 36)
Sharma 2009 (6)	Secuestradores de ácidos biliares más estatina.	Reducción de las fracciones lipídicas. LDL	510 pacientes	Diferencia de medias mg/dl. -11, 80 (-15, 62-7, 98). I2 mayor de 80%

### 11. 5. Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 9 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia, para cada uno de los desenlaces en cada uno de los subgrupos propuestos. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo ##.

**Tabla 9. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares**

Subgrupo	Desenlace	Calidad de la evidencia
Población de prevención primaria.	Mortalidad.	⊕⊕⊕⊖Moderada.
	IAM.	⊕⊕⊕⊖Moderada.
	Colesterol total (colestiramina).	⊕⊕⊖⊖Baja.
	LDL (colestiramina).	⊕⊕⊖⊖Baja.
	HDL (colestiramina).	⊕⊕⊖⊖Baja.
	Colesterol total (colesevelam).	⊕⊕⊖⊖Baja.
	LDL (colesevelam).	⊕⊕⊖⊖Baja.
	HDL (colesevelam).	⊕⊕⊖⊖Baja.
	TG (colesevelam).	⊕⊕⊖⊖Baja.
	Colesterol total (colestipol).	⊕⊕⊕⊖Moderada.
	TG (colestipol).	⊕⊕⊕⊖Moderada.
	Constipación.	⊕⊖⊖⊖Muy Baja.
Población mixta.	Mortalidad.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	IAM.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	Efectos secundarios (global).	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	LDL (colestiramina).	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.

## **11.2. Formulación de las recomendaciones**

### **11. 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión**

De acuerdo con la información presentada, la evidencia disponible para evaluar la efectividad del uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares es limitada por varios aspectos, tales como el momento histórico de su realización, el número de pacientes evaluados en cada una de las terapias y su respectiva combinación con estatinas, así como la calidad metodológica de los estudios y el tiempo de seguimiento en dichos estudios.

Las poblaciones evaluadas en los diferentes estudios clínicos incluyen a pacientes en prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular, sin que fuera posible diferenciar totalmente las dos poblaciones. Se halló, además, bajo poder de los estudios, por su escaso número de eventos en cada uno de los grupos de evaluación; además, no hubo diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de interés (muerte, IAM), ni se dispone de datos para sacar conclusiones sobre ACV, angina y revascularización miocárdica.

Respecto a la modificación de las fracciones lipídicas, se evidencia reducción del LDL (estadísticamente y clínicamente significativa), sin cambios significativos sobre el CT y el HDL, pero con ligero incremento de los TG (estadísticamente no significativa). Por tal razón, se considera que la evidencia es demasiado limitada para generar recomendaciones sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares.

### **11. 2. 2. Consideración de beneficios y de riesgos**

Los potenciales beneficios de la administración rutinaria de resinas secuestradoras de ácidos biliares son limitados. Tras la revisión exhaustiva de la literatura y de la discusión dentro del grupo desarrollador y con los expertos temáticos, se considera que no hay datos que justifiquen su uso como primera línea de manejo; no existe evidencia de que dichas resinas disminuyan los desenlaces de interés, y tienen un discreto efecto sobre el LDL, con efectos secundarios gastrointestinales indeseables, que impactan sobre la adherencia a tal medicación.

### **11. 2. 3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes**

En las reuniones del GDG para formular las recomendaciones respecto al uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, se usó la metodología de participación. En términos generales, los pacientes se mostraron, tras la presentación de los resultados y de la evidencia disponible, poco dispuestos a aceptar dicha medicación, por su evidencia respecto a los desenlaces de interés y por los efectos secundarios descritos; durante la discusión

global, aceptaron esta medicación como una alternativa de manejo en caso de intolerancia a las estatinas, y únicamente luego de haber considerado otras alternativas terapéuticas (fibratos, ácido nicotínico, omega 3).

#### **11. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos**

No se hizo evaluación económica sobre las implicaciones del uso de recursos para implementar las recomendaciones.

#### **11. 2. 5. Recomendaciones**

1. No se recomienda el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como primera línea de tratamiento para dislipidemia.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

2. Se sugiere considerar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares en monoterapia como terapia alterna en caso de intolerancia a otras terapias<sup>23</sup>.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

#### **Punto de buena práctica clínica**

- A los pacientes a quienes se considere candidatos al tratamiento farmacológico con resinas secuestradoras de ácidos biliares en monoterapia, se les deberán explicar los potenciales efectos secundarios en el tracto gastrointestinal, para su identificación y su manejo rápidos.

#### **11. 2. 6. Requisitos estructurales**

No se identificaron requisitos estructurales especiales para implementar las recomendaciones sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares.

#### **11. 2. 7. Vigencia de la recomendación**

La vigencia de las recomendaciones sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se harán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

---

<sup>23</sup> Estatinas, fibratos, ácido nicotínico y omega 3.

### 11. 2. 8. Recomendaciones de investigación

No se identificaron vacíos en el conocimiento que requieran investigación adicional para actualizar las recomendaciones sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares.

### Referencias

1. Scaldaferri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, et al. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med*. 2013;8:205-10.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J*. 2011;32:1769-818.
4. Gupta A, Guyomard V, Zaman MJS, et al. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Adv Ther*.. 2010;27:348-64.
5. Sharma M, Ansari MT, Abou-setta AM, et al. Review annals of internal medicine systematic review : comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2009;151:622-30.
6. Sharma J. Comparative effectiveness of lipid-modifying agents. Rockville: Agency for Healthcare and research quality; 2009.
7. Davidson MH, Donovan JM, Misir S, Jones MR. A 50-week extension study on the safety and efficacy of colesevelam in adults with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:305-14.
8. Insull W, Toth P, Mullican W, et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc*. 2001;76:971-82.
9. Rifkind BM. The lipid research clinics coronary primary prevention Trial. *Drugs*. 1986;31 (Suppl 1) :53-60.
10. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, et al. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the lipid research clinics coronary primary prevention trial. *Circulation*. 1986;74:1217-25.
11. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis*. 1978;31:5-14.

## 12. Manejo farmacológico con resinas secuestradoras de ácidos biliares

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Néstor Fabián Correa González, Oscar Mauricio Muñoz Velandia, Angélica Higuera Moreno, Ángel Alberto García Peña, Gregorio Sánchez Vallejo.

### 12.1. Formulación del problema

#### 12. 1. 1. Pregunta clínica 11

En la población adulta con hipercolesterolemia, quienes tienen contraindicación de estatinas o no las toleran, ¿el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, comparado con terapia combinada con estatinas o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?:

- a. Mortalidad.
- b. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, infarto agudo de miocardio —IAM—, accidente cerebrovascular —ACV—).
- c. Niveles de las fracciones lipídicas.
- d. Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.
- e. Estreñimiento.
- f. Adherencia.

#### 12. 1. 2. Fundamentación

El pilar fundamental del tratamiento farmacológico de las dislipidemias en la población adulta son las estatinas, tal como se describió en las preguntas y los capítulos previos; sin embargo, algunos grupos de pacientes, pese a tener una clara indicación de manejo farmacológico con tal grupo de medicamentos, presentan intolerancia a la medicación, efectos secundarios que obligan a suspender dicha terapia o no logran reducciones significativas en las fracciones lipídicas, todo lo cual impacta de forma negativa los desenlaces cardiovasculares de interés. Por ello, es necesario evaluar las alternativas farmacológicas a las estatinas para tratar las dislipidemias, y dentro de las cuales se incluyen las resinas secuestradoras de ácidos biliares, tales como la colestiramina, el colestipol y el colesevelam, que actualmente se presentan como alternativas de segunda y tercera línea de manejo.

Considerando los objetivos y los desenlaces seleccionados en la fase inicial de la presente guía, se decidió evaluar la evidencia disponible con el uso de resinas (colestiramina, colestipol, colesevelam) en calidad de

estrategia hipolipemiente como monoterapia o en asocio a estatina, comparado con no usarlas, para disminuir la mortalidad y los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).

Las resinas secuestradoras de ácidos biliares son moléculas de carga positiva que se unen en la luz intestinal a los ácidos biliares, y conforman así un compuesto insoluble e inabsorbible que promueve su excreción por la materia fecal. Al impedir su absorción, se inhiben la recirculación por la circulación enterohepática y el posterior reciclaje de los ácidos biliares, y ello genera una retroalimentación positiva para producir nuevos ácidos biliares a partir del colesterol. Al disminuir las reservas de colesterol del hepatocito, este expresa receptores de membrana para capturar LDL, y así genera una reducción de los niveles plasmáticos de LDL en la sangre (1-3).

Tres son los integrantes de esta familia de medicamentos: Colestiramina, Colestipol y Colesevelam; su uso, según se ha demostrado, disminuye del 18%-25% los niveles de colesterol LDL (3). Como ventajas se destacan su bajo costo y su baja toxicidad, pues no tienen absorción a la circulación sistémica. Como desventajas, en algunas personas pueden aumentar la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), y aumentar así el nivel de triglicéridos, o bien, generar efectos secundarios en el área gastrointestinal, tales como constipación, dolor abdominal, náuseas y flatulencia; todo ello termina favoreciendo su pobre adherencia, estimada en el 40%-70%. Estos últimos eventos adversos pueden evitarse mediante el uso de Colesevelam. Adicionalmente, se ha visto su efecto benéfico en el manejo de la diabetes *mellitus* (DM), el prurito secundario a la enfermedad colestásica y la diarrea secundaria a la malabsorción de ácidos biliares (4).

### 12. 1. 3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Determinar la efectividad del manejo con resinas secuestradoras de ácidos biliares, solos o asociado a estatinas, en el manejo de pacientes con diagnóstico de dislipidemia mixta, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria.
Aspecto clínico	Tratamiento de pacientes con dislipidemia mixta usando resinas secuestradoras de ácidos biliares.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial con el tratamiento de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, en riesgo de desarrollar dislipidemia, o con diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resinas secuestradoras de ácidos biliares asociado a manejo estándar (estatinas).</li> <li>• Resinas secuestradoras de ácidos biliares solas.</li> <li>• Ningún manejo farmacológico.</li> </ul>
Desenlaces críticos e importantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Críticos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidad.</li> <li>○ Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (angina, IAM, ACV).</li> </ul> </li> <li>• <b>Importantes:</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Niveles de las fracciones lipídicas.</li> <li>○ Porcentaje de pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> <li>○ Estreñimiento.</li> <li>○ Adherencia.</li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<p><b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</b> El proceso de búsqueda, evaluación de la calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas hasta el momento para dislipidemias (anexo búsqueda y evaluación de GPC) evidenció que ninguna de ellas dio con información que evalúe de forma sistemática el impacto de la administración de resinas secuestradoras de ácidos biliares, solas o en combinación con estatinas, en escenarios de prevención primaria y secundaria para disminuir las muertes y los desenlaces cardiovasculares seleccionados en la presente guía. Por tanto, se decidió no responder la pregunta clínica a partir de la evidencia utilizada en las guías de práctica clínica identificadas en la literatura internacional.</p> <p>Por otra parte, considerando la amplia aceptación que tienen estas guías, se decidió que la información contenida en ellas podría utilizarse como evidencia indirecta, en caso de requerirse un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i>, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura que evaluaran el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, publicadas hasta agosto de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database). No se utilizó límite de tiempo, dado que gran parte de los estudios realizados con resinas secuestradoras de ácidos biliares para el manejo de la dislipidemia se llevaron a cabo durante los años setenta y ochenta del siglo XX. Los términos de búsqueda utilizados y los resultados de dicho proceso se presentan en la tabla 1. Se identificó un metaanálisis (5) que evaluó el impacto de administrar resinas secuestradoras de ácidos biliares en combinación con estatina, comparado con el uso de monoterapia, en los diferentes desenlaces críticos e importantes seleccionados. La tabla 2 presenta la evaluación de calidad de esa revisión sistemática de la literatura (RSL).</p> <p>Como no se identificó ninguna RSL previa que analizara los secuestradores de ácidos biliares como monoterapia, se decidió hacer una RSL de <i>novo</i>, partiendo de la búsqueda de estudios primarios en las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (PubMed, EMBASE, Cochrane). Con las 453 referencias identificadas se procedió a seleccionar los estudios según los criterios de selección preestablecidos. Los criterios de inclusión y de exclusión utilizados para seleccionar los artículos primarios se presentan en la siguiente sección de este protocolo.</p> <p>Tras la búsqueda y la selección de estudios primarios se decidió incluir para el análisis cuatro estudios clínicos aleatorizados; adicionalmente, se decidió incluir un estudio de cohorte, por su aporte en información sobre adherencia que no se reportaba en los otros documentos. Todos los documentos fueron evaluados con la herramienta SIGN, para determinar su calidad metodológica. Los resultados de esa evaluación, así como un listado de los diferentes desenlaces evaluados en cada una de ellas se presentan en la tabla 3.</p>
Criterios de inclusión y de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: pacientes mayores de 18 años con o sin eventos cardiovasculares o cerebrovasculares previos.</li> <li>○ Estudios realizados en prevención primaria y en prevención secundaria.</li> <li>○ Exposición: resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia o asociadas a estatinas, por lo menos durante 24 semanas.</li> <li>○ Comparación: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo o dieta.</li> <li>▪ Estatinas como monoterapia.</li> </ul> </li> <li>○ Idioma: publicaciones en inglés o en español.</li> <li>○ Límite de tiempo: sin límite.</li> <li>○ Tipos de estudio: metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura, experimentos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohortes.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>o Estudios sobre dislipidemias familiares.</li> <li>• <b>Selección de estudios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares por lo menos durante 24 semanas.</li> <li>o Los experimentos clínicos debían incluir, mínimo, a 50 pacientes que se hallaran expuestos al medicamento.</li> <li>o Los estudios deberían reportar datos sobre al menos uno de los desenlaces considerados críticos o de importancia para los pacientes.</li> </ul> </li> </ul>
--	--

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado tamizaje/encontrado
Embase	('hypercholesterolemia'/exp OR 'dyslipidemia'/exp) AND ('colestyramine'/exp OR 'colestipol'/exp OR 'colesevelam'/exp)	'controlled clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp AND [humans]/lim	Sin límites	204
The cochrane library	clinical trial or clinical trial, phase I, or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or comparative study or controlled clinical trial or multicenter study or randomized controlled trial) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholestyramine</li> <li>• Colesevelam</li> <li>• Colestipol</li> <li>• Dyslipidemia</li> <li>• Hypercholesterolemia</li> <li>• Hyperlipidemia</li> </ul>	Clinical trial, Comparative study, Controlled clinical trial, Multicenter study, Randomized controlled trial	Sin límites	197
Pubmed	1. ( ( ( ( ("Hypercholesterolemia"[Mesh]) ) OR "Dyslipidemias"[Mesh]) OR "Hyperlipidemias"[Mesh]) AND "Cholestyramine Resin"[Mesh] 2. ( ( ( ( ("Hypercholesterolemia"[Mesh]) ) OR "Dyslipidemias"[Mesh]) OR "Hyperlipidemias"[Mesh]) ) AND "Colestipol"[Mesh] 3. ( ( ("Hyperlipidemias"[Mesh]) OR "Dyslipidemias"[Mesh]) OR "Hypercholesterolemia"[Mesh]) AND "colesevelam"[Supplementary Concept]	Clinical trial, Comparative study, Controlled clinical trial, Multicenter study, Randomized controlled trial, Humans, Adult + 19 years	Sin límites	252

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de la RSL incluida para evaluar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares asociadas al uso de estatinas**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados	Última fecha de búsqueda
Sharma (2009) (6)	++	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resinas secuestradoras de ácidos biliares más estatinas.</li> <li>Prevención primaria o secundaria (muerte, IAM, ACV, niveles de las fracciones lipídicas, efectos adversos).</li> </ul>	Mayo de 2009

**Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios primarios incluidos en la RSL para evaluar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados
Davidson (2010) (7)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención primaria (cambio en las fracciones lipídicas, efectos adversos).</li> <li>Uso de Colesevelam.</li> </ul>
Insull (2001) (8)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención mixta (cambio en las fracciones lipídicas, adherencia, efectos adversos).</li> <li>Uso de Colesevelam.</li> </ul>
Rifkind (1986) (9)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención primaria (IAM no fatal, cambio en el LDL, cambio en el colesterol total).</li> <li>Uso de Colestiramina.</li> </ul>
Gordon (1986) (10)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención primaria (cambio en el HDL).</li> <li>Uso de Colestiramina.</li> </ul>
Dorr (1978) (11)	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevención primaria o secundaria (IAM fatal y no fatal).</li> <li>Cambio en el colesterol total y en los triglicéridos, efectos adversos.</li> </ul>

## 12. 1. 4. Resumen de hallazgos

### 12. 1. 4. 1. Resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia

La tabla 4 presenta un resumen de las características de los estudios incluidos en la RSL de novo para evaluar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia.

**Tabla 4. Características de los estudios incluidos en la RSL de novo para evaluar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como monoterapia**

Grupo de estudio	Medicamento	N intervención	N placebo o intervención usual	Edad	Indicación	Dosis	Tiempo de uso
Davidson 2010 (7)	Colesevelam	255	Cohorte	56, 4 (11, 6)	Prevención primaria	1, 75 a 3, 75 g/día	50 semanas
Rifkind 1986 (9)	Colestiramina	1906	1900	35-59 (media 47,	Prevención primaria	24 g/día	7 a 10 años

Grupo de estudio	Medicamento	N intervención	N placebo o intervención usual	Edad	Indicación	Dosis	Tiempo de uso
				9)			
Gordon 1986 (10)	Colestiramina	1906	1900	35-59	Prevención primaria	24 g/día	7 a 10 años
Dorr 1978 (11)	Colestipol	1149	1129	50, 6 hombres, 57, 1 mujeres, global 53, 9	Prevención mixta ( 26, 5% de pacientes con eventos previos)	15 g/día	1 a 3 años
Insull 2001 (8)	Colesevelam	400	94	56 (12)	Prevención mixta	2, 3 a 4, 5 g/día	24 semanas

Las tablas 5 a 7 presentan un resumen de los resultados de la administración de resinas secuestradoras de ácidos biliares en los desenlaces considerados críticos o importantes.

**Tabla 5. Impacto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en la incidencia de IAMy muerte.**

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en intervención/control; número de eventos	Tamaño del efecto RR
Rifkind (9) 1986 ECA	Colestiramina	IAM	1906/1900 155 (8, 3%) /187 (9, 8%)	0, 84 IC 95% (0, 67; 1, 01)
Dorr 1978 (11)	Colestipol	Muerte	1149/1129 37 (3, 2%) /48 (4, 2%)	0, 76 IC 95% (0, 5; 1, 15)

**Tabla 6. Impacto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en el perfil lipídico.**

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Lípidos al inicio de la intervención (Resina+ dieta) /control (dieta) mg/dl	Diferencia de medias mg/dl
Rifkind 1986 ECA (9)	Colestiramina	LDL	218/219	-21, 9mg/dl
Insull 2001 ECA (8)	Colesevelam	LDL	158/155	-21, 2mg/dl
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	LDL	186	-28mg/dl
Gordon 1986 (10) ECA	Colestiramina	HDL	43, 9/44	1, 3 mg/dl
Insull 2001 ECA (8)	Colesevelam	HDL	48, 5/52	0 mg/dl
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	HDL	49, 5	5, 7mg/dl
Rifkind 1996 ECA (9)	Colestiramina	Colesterol total	291, 5/291, 8	-26 mg/dl
Insull 2001 (8) ECA	Colesevelam	Colesterol total	243/242	-18, 7 mg/dl
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	Colesterol total	270	-19 mg/dl
Dorr (11) 1978 ECA	Colestipol	Colesterol total	318/310	-30 mg/dl
Insull 2001 (8) ECA	Colesevelam	Triglicéridos	158, 7/171	7 mg/dl
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	Triglicéridos	145	9, 7 mg/dl
Dorr (11) 1978 ECA	Colestipol	Triglicéridos	228, 5/192, 1	2 mg/dl

**Tabla 7. Impacto de las resinas secuestradoras de ácidos biliares en la incidencia efectos adversos y adherencia.**

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en intervención/control; número de eventos	Tamaño del efecto RR
Insull (8) 2001 ECA	Colesevelam	Adherencia	400/90 358 (89, 5%) /86 (95%)	0, 94 0, 89-0, 99
Insull (8) 2001 ECA	Colesevelam	Constipación	400/94 50 (12, 5%) /7 (7, 44%)	1, 68
Dorr 1978 (11) ECA	Colestipol	Constipación	1149/1129 91 (7, 99%) /28 (2, 44%)	3, 27
Davidson 2010 (7) Cohorte	Colesevelam	Constipación	255 42 (16, 4%)	42

Los resultados son heterogéneos, por lo cual no fue posible hacer un metaanálisis de la información; sin embargo, se evidencia que no hay diferencias estadísticamente significativas respecto a la muerte y al IAM, con reducción clínica y estadísticamente significativa en los niveles de colesterol LDL, y con ligera elevación de los niveles de triglicéridos.

La incidencia de efectos secundarios es significativamente más alta entre los pacientes que reciben resinas secuestradoras de ácidos biliares que entre quienes reciben placebo. El efecto secundario más común fue la constipación. Dichos efectos secundarios conllevaron una mayor probabilidad de suspender el medicamento.

No obstante lo anterior, cabe anotar que la evidencia recopilada y evaluada sobre dichos medicamentos proviene de un momento histórico cuando no se consideraba la estatina una estrategia de rutina en el tratamiento de pacientes con dislipidemia y enfermedad cardiovascular. El manejo y el control de los factores de riesgo cardiovascular, el uso de nuevas y más efectivas terapias farmacológicas y la introducción de algunos procedimientos invasivos han modificado el curso y el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares, y disminuido la severidad y la recurrencia de nuevos eventos (tanto en prevención primaria y secundaria), que no se utilizaban para cuando se desarrollaron los estudios mencionados en este protocolo; por ello, resulta inapropiado extrapolar esa información al momento actual del desarrollo y el avance en el manejo de enfermedades cardiovasculares.

#### **12. 1. 4. 2. Resinas secuestradoras de ácidos biliares asociadas al uso de estatinas**

Para evaluar la efectividad de las resinas secuestradoras de ácidos biliares asociados al uso de estatinas, se encontró la RSL (6), la cual evaluó un total de 17 estudios clínicos que incluyeran la evaluación de la

efectividad o de los potenciales riesgos asociados al uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina 1, 6-2, 4g/día, colesevelam 2, 3-3, 8g/día, colestipol 1, 65-20g/día), comparado con la administración de estatinas en monoterapia, en el escenario de prevención primaria o secundaria; se incluyeron para el análisis un total de 2930 pacientes. De esos estudios, 12 fueron multicéntricos, y 3, realizados en un solo centro; 2 estudios más no reportaron dicho dato en sus publicaciones. La financiación de todos los estudios corrió a cargo de la industria farmacéutica. Estos se llevaron a cabo en Norteamérica, Europa y Australia; no se incluyó a población latina o hispanoamericana.

Con el fin de evaluar los desenlaces cardiovasculares de interés, se incluyó a una población total de 511 pacientes, que fue seguida durante 24 semanas, como datos relevantes fueron excluidos de tales estudios los pacientes con hipertrigliceridemia (niveles de entre 300 mg/dl y 600mg/dl), enfermedad cardiovascular inestable, hipertensión arterial (HTA) o DM tipo 2 no controladas, enfermedad hepática, muscular o renal, o con elevación de transaminasas o CK total. Se halló evidencia para mortalidad total y para IAM, aunque sin diferencias estadísticamente significativas: mortalidad por todas las causas: OR 1, 07 (IC 95% 0, 11; 10, 51); IAM: OR 0, 35 (IC 95% 0, 01; 8, 9).

Sobre los efectos secundarios y los efectos adversos mayores, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el brazo de monoterapia con estatina vs. su asociación a resinas secuestradoras de ácidos biliares OR 0, 39 (IC 95% 0, 06; 2, 36), cuando fueron seguidos durante 30 semanas.

Respecto a la diferencia y a los cambios en las fracciones lipídicas, hubo una alta heterogeneidad entre las poblaciones y los perfiles clínicos de los participantes de los estudios incluidos, con I<sup>2</sup> por encima del 80%, lo cual no permitió analizar dicha información, con datos controversiales entre los estudios clínicos incluidos; sin embargo, en términos generales, se halló una discreta reducción del LDL en la terapia combinada en comparación con la monoterapia, de entre el 3%-10% de los niveles de LDL inicial en 15 de los 17 estudios incluidos; los otros 2 estudios muestran una reducción similar con el uso de la monoterapia con estatinas. No se encontró evidencia para los demás desenlaces de interés.

**Tabla 8. Resumen de la evidencia en prevención primaria y secundaria de la administración de resinas secuestradoras de ácidos biliares vs. resinas secuestradoras de ácidos biliares asociada a estatina.**

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en intervención/control; número de eventos	Tamaño del efecto RR
Sharma 2009 (6)	Secuestradores de ácidos biliares más estatina.	Muerte	373 pacientes en total/2 eventos	OR 1, 07 (IC 95% 0, 11; 10, 51)
Sharma 2009 (6)	Secuestradores de ácidos biliares más estatina.	IAM	150 pacientes/unevento	OR 0, 35 (IC 95% 0, 01; 8, 9)
Sharma	Secuestradores de	Efectos	278 pacientes/7 eventos	OR 0, 39 (IC 95% 0, 06;

Referencia/tipo de estudio	Intervención	Desenlace	Número de participantes en intervención/control; número de eventos	Tamaño del efecto RR
2009 (6)	ácidos biliares más estatina.	secundarios		2, 36)
Sharma 2009 (6)	Secuestradores de ácidos biliares más estatina.	Reducción de las fracciones lipídicas. LDL	510 pacientes	Diferencia de medias mg/dl. -11, 80 (-15, 62-7, 98). I2 mayor de 80%

## 1. 5. Calidad del conjunto de la evidencia

En la tabla 9 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia, para cada uno de los desenlaces en cada uno de los subgrupos propuestos. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo ##.

**Tabla 9. Calidad de la evidencia para la recomendación sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares.**

Subgrupo	Desenlace	Calidad de la evidencia
Población de prevención primaria.	Mortalidad.	⊕⊕⊕⊖ Moderada.
	IAM.	⊕⊕⊕⊖ Moderada.
	Colesterol total (colestiramina).	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	LDL (colestiramina).	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	HDL (colestiramina).	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	Colesterol total (colesevelam).	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	LDL (colesevelam).	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	HDL (colesevelam).	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	TG (colesevelam).	⊕⊕⊖⊖ Baja.
	Colesterol total (colestipol).	⊕⊕⊕⊖ Moderada.
	TG (colestipol).	⊕⊕⊕⊖ Moderada.
	Constipación.	⊕⊖⊖⊖ Muy Baja.
Población mixta.	Mortalidad.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	IAM.	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	Efectos secundarios (global).	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.
	LDL (colestiramina).	⊕⊖⊖⊖ Muy baja.

## 12. 2. Formulación de las recomendaciones

### 12. 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

De acuerdo con la información presentada, la evidencia disponible para evaluar la efectividad del uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares es limitada por varios aspectos, tales como el momento histórico de su realización, el número de pacientes evaluados en cada una de las terapias y su respectiva combinación con estatinas, así como la calidad metodológica de los estudios y el tiempo de seguimiento en dichos estudios.

Las poblaciones evaluadas en los diferentes estudios clínicos incluyen a pacientes en prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular, sin que fuera posible diferenciar totalmente las dos poblaciones. Se halló, además, bajo poder de los estudios, por su escaso número de eventos en cada uno de los grupos de evaluación; además, no hubo diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces de interés (muerte, IAM), ni se dispone de datos para sacar conclusiones sobre ACV, angina y revascularización miocárdica.

Respecto a la modificación de las fracciones lipídicas, se evidencia reducción del LDL (estadísticamente y clínicamente significativa), sin cambios significativos sobre el CT y el HDL, pero con ligero incremento de los TG (estadísticamente no significativa). Por tal razón, se considera que la evidencia es demasiado limitada para generar recomendaciones sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares.

#### **12. 2. 2. Consideración de beneficios y de riesgos**

Los potenciales beneficios de la administración rutinaria de resinas secuestradoras de ácidos biliares son limitados. Tras la revisión exhaustiva de la literatura y de la discusión dentro del grupo desarrollador y con los expertos temáticos, se considera que no hay datos que justifiquen su uso como primera línea de manejo; no existe evidencia de que dichas resinas disminuyan los desenlaces de interés, y tienen un discreto efecto sobre el LDL, con efectos secundarios gastrointestinales indeseables, que impactan sobre la adherencia a talmedicación.

#### **12. 2. 3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes**

En las reuniones del GDG para formular las recomendaciones respecto al uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, se usó la metodología de participación. En términos generales, los pacientes se mostraron, tras la presentación de los resultados y de la evidencia disponible, poco dispuestos a aceptar dicha medicación, por su evidencia respecto a los desenlaces de interés y por los efectos secundarios descritos; durante la discusión global, aceptaron esta medicación como una alternativa de manejo en caso de intolerancia a las estatinas, y únicamente luego de haber considerado otras alternativas terapéuticas (fibratos, ácido nicotínico, omega 3).

#### **12. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos**

No se hizo evaluación económica sobre las implicaciones del uso de recursos para implementar las recomendaciones.

### 12. 2. 5. Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como primera línea de tratamiento para dislipidemia.

**Recomendación fuerte en contra de la intervención.**

2. Se sugiere considerar el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares en monoterapia como terapia alterna en caso de intolerancia a otras terapias<sup>24</sup>.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

#### **Punto de buena práctica clínica**

- A los pacientes a quienes se considere candidatos al tratamiento farmacológico con resinas secuestradoras de ácidos biliares en monoterapia, se les deberán explicar los potenciales efectos secundarios en el tracto gastrointestinal, para su identificación y su manejo rápidos.

### 12. 2. 6. Requisitos estructurales

No se identificaron requisitos estructurales especiales para implementar las recomendaciones sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares.

### 12. 2. 7. Vigencia de la recomendación

La vigencia de las recomendaciones sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se harán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

### 12. 2. 8. Recomendaciones de investigación

No se identificaron vacíos en el conocimiento que requieran investigación adicional para actualizar las recomendaciones sobre el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares.

---

<sup>24</sup> Estatinas, fibratos, ácido nicotínico y omega 3.

## Referencias

1. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, et al. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med.* 2013;8:205-10.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143-421.
3. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011;32:1769-818.
4. Gupta A, Guyomard V, Zaman MJS, et al. Systematic review on evidence of the effectiveness of cholesterol-lowering drugs. *Adv Ther.* 2010;27:348-64.
5. Sharma M, Ansari MT, Abou-setta AM, et al. Review annals of internal medicine systematic review : comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med.* 2009;151:622-30.
6. Sharma J. Comparative effectiveness of lipid-modifying agents. Rockville: Agency for Healthcare and research quality; 2009.
7. Davidson MH, Donovan JM, Misir S, Jones MR. A 50-week extension study on the safety and efficacy of colesevelam in adults with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10:305-14.
8. Insull W, Toth P, Mullican W, et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2001;76:971-82.
9. Rifkind BM. The lipid research clinics coronary primary prevention Trial. *Drugs.* 1986;31 (Suppl 1) :53-60.
10. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, et al. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the lipid research clinics coronary primary prevention trial. *Circulation.* 1986;74:1217-25.
11. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, et al. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis.* 1978;31:5-14.

## 13. Seguimiento

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Daniel Fernández Ávila, Ángel Alberto García Peña, Óscar Mauricio Muñoz Velandia, Angélica Higuera Moreno

#### 13. 1. Formulación del problema

##### 13. 1. 1. Pregunta clínica 13

En población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico, ¿cada cuánto debe hacerse el control de los niveles de colesterol, tanto en pacientes que se encuentran en metas de manejo como en quienes no se encuentran en dichas metas?

##### 13. 1. 2. Fundamentación

El seguimiento y la verificación del cumplimiento de metas hacen parte fundamental del tratamiento de la mayoría de enfermedades que afectan al ser humano. En el caso de los pacientes adultos con dislipidemia tal aspecto es de gran relevancia, dado que permite establecer unos objetivos terapéuticos por alcanzar y tiempos durante los cuales se deben obtener. La periodicidad en los controles de los niveles de colesterol debe ser determinada, pues trae un beneficio clínico para el paciente, al generarse un tratamiento basado en el cumplimiento de metas; también impacta los costos sobre el sistema de salud, porque pone límites al tratamiento farmacológico en caso de lograrse la meta de manejo, o puede llevar a cambios en el tratamiento médico en caso de que dicha meta no se haya logrado. Existen diferentes tiempos establecidos en publicaciones científicas, además de una gran variabilidad en la práctica clínica diaria. Se hizo una búsqueda en la literatura para definir el tiempo durante el cual se recomendará el control de los niveles de colesterol en la población adulta con dislipidemia. A continuación se expone el proceso de revisión y los hallazgos más relevantes.

##### 13. 1. 3. Protocolo de revisión de la literatura

Alcance y objetivo de la recomendación	
Objetivo de la recomendación	Determinar el tiempo durante el cual debe hacerse seguimiento a los niveles de colesterol en pacientes con dislipidemia, tanto en los casos que se encuentran en metas de manejo como en los que no han alcanzado dichas metas.
Aspecto clínico	Pruebas diagnósticas (diagnóstico).
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial con prevención primordial y primaria, o con atención de pacientes con dislipidemias en los diferentes niveles de atención, así como con pacientes con diagnóstico establecido o riesgo cardiovascular aumentado.

Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, que necesitan seguimiento y control en el tratamiento de dislipidemia.
Alternativas identificadas	Periodicidad.
Desenlaces	Opciones en el tiempo de seguimiento.
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<p><b>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</b></p> <p>El proceso de búsqueda, evaluación de calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica desarrolladas hasta el momento para dislipidemias (anexo: búsqueda y evaluación de GPC) concluyó que todas las guías identificadas tenían deficiencias metodológicas, por lo cual no fueron incluidas para adopción de la evidencia.</p> <p>Las guías evaluadas generaban recomendaciones mediante el consenso de expertos y de grupos de trabajo en lo referente al seguimiento y el control del tratamiento de dislipidemias en la población adulta. Se consideró que esas guías tienen amplia aceptación en Colombia, por lo cual la información será utilizada como evidencia indirecta, en caso de que sea requerida para un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	<p>Se hizo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i>, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicadas desde enero de 2008 hasta octubre de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database). Se encontró solo una revisión sistemática de la literatura que aborda el tema en la población norteamericana, y no se identificaron metaanálisis que abordaran este tema. (tabla 1).</p> <p>De igual forma, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios primarios (Pubmed, Embase) y de literatura gris, sin que se obtuviera información relevante (tabla 1).</p> <p>Posteriormente se actualizó la evidencia mediante la búsqueda sistemática de artículos primarios a partir de la última fecha de actualización de la literatura de los artículos fuente, utilizando las bases de datos de Pubmed y Embase. En este proceso, en revisión hasta octubre de 2013 no se identificaron publicaciones nuevas que fueran relevantes.</p>
Criterios de inclusión y de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: colombianos mayores de 18 años.</li> <li>○ Exposición: periodicidad en el seguimiento al tratamiento de la dislipidemia.</li> <li>○ Desenlaces: desenlaces clínicos (infarto agudo de miocardio —IAM—, ataque cerebrovascular —ACV—, muerte).</li> <li>○ Idioma: publicaciones en inglés o en español.</li> <li>○ Tipos de estudio: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estudios de pruebas diagnósticas.</li> <li>▪ Metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura.</li> <li>▪ Estudios primarios de cohortes.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>○ Estudios de dislipidemias familiares.</li> <li>○ Estudios en la población pediátrica.</li> </ul> </li> </ul>
Selección de estudios	<p>Se seleccionó una referencia para evaluación. (1).</p> <p>El criterio de inclusión de los estudios para tomar como evidencia de la recomendación fue la calidad del estudio calificada “+”, de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica.</p>
Listado de estudios incluidos y excluidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Incluidos:</b> (1).</li> <li>• <b>Excluidos:</b> no aplica.</li> </ul>

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección.**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado seleccionados/ encontrados
CRD database	"Drug Monitoring"[Mesh] AND "Lipids"[Mesh] "Hyperlipidemias"[Mesh] AND Drug Monitoring.	Revisiones sistemáticas	Enero de 2008 a octubre de 2013	0/2 0/1
The Cochrane library	"Drug Monitoring"[Mesh] AND "Lipids"[Mesh] "Hyperlipidemias"[Mesh] AND Drug Monitoring.	Revisiones sistemáticas	Enero de 2008 a octubre de 2013	0/0 0/0
Pubmed	"Drug Monitoring"[Mesh] AND "Lipids"[Mesh] AND (Review[ptyp]. "Hyperlipidemias"[Mesh] AND "Hyperlipidemia, Combined, 1" [Supplementary Concept] OR "Hyperlipidemia, Combined, 2" [Supplementary Concept] "Hyperlipidemias"[Mesh] AND Drug Monitoring.	Revisiones sistemáticas	Enero de 2008 a octubre de 2013	1/18 0/0 0/12
Pubmed	"Mass Screening"[Mesh] AND "Lipids"[Mesh] "Hyperlipidemias"[Mesh] AND Drug Monitoring.	Estudios primarios	Enero de 2008 a octubre de 2013	0/336 0/154
E Mbase	'monitoring'/exp AND 'lipid'/exp/mj AND 'laboratory'/exp/mj	Sin límites	Enero de 2008 a octubre de 2013	0/6

### 13. 1. 4. Resumen de hallazgos

Se procedió a evaluar el único artículo seleccionado: "Screening for Lipid Disorders in Adults: Selective Update of 2001. U. S. Preventive Services Task Force Review", en su publicación de 2001 y su actualización en 2008 (1,2), y donde se evaluaron las recomendaciones vigentes para ese momento derivadas del ATP III (3), momento desde el cual, existe una gran variedad de conceptos, estrategias y recomendaciones.

Si bien se ha argumentado con amplitud sobre la indicación de evaluaciones repetidas en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular establecida, en términos de prevención secundaria y objetivos terapéuticos, tendientes a disminuir la probabilidad de muerte o de nuevos eventos cardiovasculares, mediante distintas estrategias de manejo farmacológico, los intervalos para medir las fracciones lipídicas de control no se han establecido claramente y han sido extrapolados de los tiempos de seguimiento y control en protocolos de estudios de intervención farmacológica en la población objeto de estudio.

### **13. 1. 5. Calidad del conjunto de la evidencia**

En términos generales, la evidencia disponible para hacer recomendaciones sobre la periodicidad de la evaluación del perfil lipídico en el seguimiento al tratamiento de dislipidemias en la población adulta colombiana no existe, y la evidencia utilizada por grupos desarrolladores de guías de práctica clínica en otros países es muy limitada y no permite generar una recomendación basada en estudios clínicos y revisiones sistemáticas acerca del tema. Por tal razón, el grupo desarrollador decidió evaluar las recomendaciones dadas por otros grupos desarrolladores de guías de práctica clínica en dislipidemias del adulto, en lo concerniente a capacidad diagnóstica, tolerabilidad de los pacientes, disponibilidad en Colombia y costos.

Durante el desarrollo de la presente guía de manejo fueron presentadas las guías sobre el manejo de dislipidemia, obesidad y riesgo cardiovascular del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA 2013), en las cuales se hacen recomendaciones en el mismo sentido que las anotadas en el presente documento, por lo cual no se modificó el documento que se venía desarrollando.

## **13. 2. Formulación de las recomendaciones**

### **13. 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones / discusión**

Al considerar la limitación de la evidencia clínica existente se decidió basar la recomendación en un consenso de expertos, teniendo en cuenta la opinión de otros grupos de expertos temáticos y grupos desarrolladores de guías de prácticas clínicas para el manejo de dislipidemias en la población adulta. La conclusión del consenso, en el que participó el grupo desarrollador, junto con expertos temáticos, representantes de las sociedades científicas participantes y representantes de los pacientes, fue que para población colombiana la estrategia más adecuada, la cual incluye a pacientes con comorbilidades y condiciones clínicas con un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares, debe ser:

- Hacer control a las 8 semanas de iniciada la intervención terapéutica para dislipidemia, con la idea de evaluar la adherencia al tratamiento. Recordar que con estatinas de alta intensidad es esperable una reducción del colesterol LDL > 50% de la línea de base pretratamiento, mientras que con las estatinas de moderada intensidad es esperable una disminución del colesterol LDL del 30%-50% de la línea de base pretratamiento.
- Si se logra el porcentaje de cambio esperado con estatinas de alta o de moderada intensidad, se hará seguimiento cada doce meses. Si no se logra dicha reducción, debe evaluarse la adherencia, enfatizar en cambios en el estilo de vida, hacer ajustes en el tratamiento farmacológico y reevaluar cada ocho semanas.

En la figura 1 se presenta un flujograma que resume las consideraciones en cuanto al monitoreo y el seguimiento de los pacientes en tratamiento para dislipidemia.

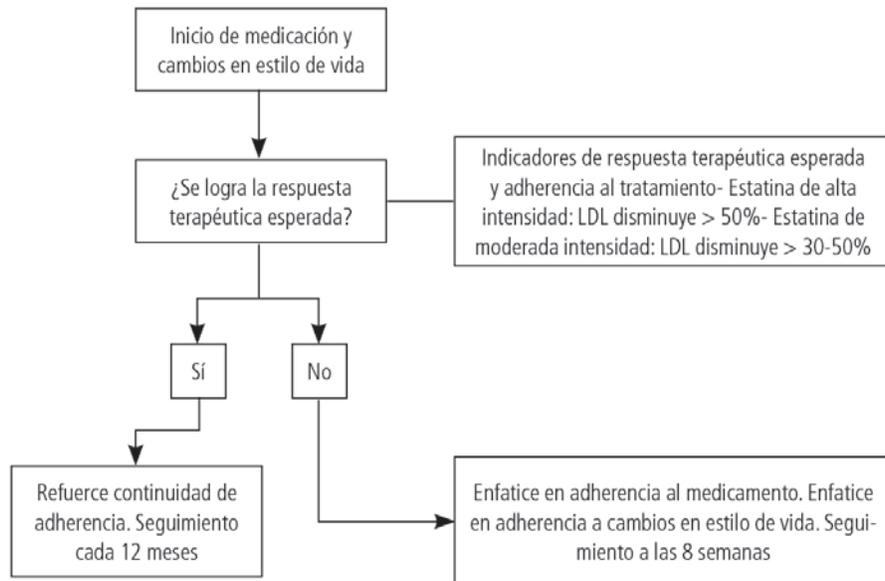


Figura 1. Fuente: Tomado y modificado de Stone (4).

### 13. 2. 2. Consideración de beneficios y de riesgos

Dentro de las consideraciones hechas sobre los beneficios y los potenciales riesgos de la estrategia propuestas se pudieron encontrar:

#### Beneficios

- Permite establecer un tiempo mínimo para el seguimiento del paciente que se encuentra en tratamiento de la dislipidemia.
- Disminuye el uso no pertinente de recursos por parte del personal de salud, en cuanto a la solicitud y el procesamiento de muestras no indicadas.

## **Riesgos**

- Los riesgos previsible de utilizar la estrategia de seguimiento propuesta son los inherentes a la toma de la muestra de sangre (dolor, sangrado, hematoma en el sitio de la punción, infección), que son poco comunes y esperados de la toma de cualquier muestra en sangre venosa periférica.
- Por otra parte, puede presentarse ansiedad en el paciente al ver valores de colesterol por fuera de las metas en los resultados del examen.

### **13. 2. 3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes**

Se llevó a cabo un consenso de expertos, en el que participaron el grupo desarrollador y los expertos temáticos representantes de las universidades y de las sociedades científicas. Durante dicha reunión se obtuvo la participación activa de los representantes de los pacientes, quienes manifestaron sus opiniones respecto a la frecuencia en la realización del perfil lipídico y se declararon de acuerdo con la estrategia de seguimiento propuesta.

### **13. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos**

Si bien en Colombia la evaluación de dislipidemias y factores de riesgo cardiovascular se hace en medio de una gran variabilidad clínica en términos de frecuencia, estrategia y seguimiento, los costos de dicha variabilidad son desconocidos para la población del país.

Se desconocen, por otra parte, los costos derivados de hacer estudios y seguimiento (indicados y no indicados), así como los derivados de eventos cardiovasculares potencialmente prevenibles con un diagnóstico y un tratamiento adecuados.

El uso de la estrategia que se propone, con la medición de fracciones lipídicas e intervalos de seguimiento, puede incrementar en el corto plazo los costos de la atención en salud. Sin embargo, se consideró con el grupo de expertos temáticos que los beneficios del seguimiento oportuno, de la administración racional y dirigida del tratamiento farmacológico y del adecuado establecimiento de metas u objetivos terapéuticos superarán claramente el costo incremental para la población colombiana.

### 13. 2. 5. Recomendaciones

1. Se sugiere realizar control a las 8 semanas de iniciada la intervención terapéutica para dislipidemia con la idea de evaluar la adherencia al tratamiento<sup>25</sup>.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

### Punto de buena práctica clínica

- En cada contacto con el personal de salud encargado del manejo y el seguimiento de dislipidemias se deberán comentarse con el paciente y recomendarse las prácticas relacionadas con estilos y hábitos de vida saludable.

### 13. 2. 6. Requisitos estructurales

No se identificó ningún requisito estructural para implementar las recomendaciones.

### 13. 2. 7. Vigencia de la recomendación

La vigencia de las recomendaciones, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se harán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

### 13. 2. 8. Recomendaciones de investigación

No se identificaron vacíos en el conocimiento que requieran investigación adicional para actualizar las recomendaciones.

## Referencias

1. Helfand M, Carson S. Screening for lipid disorders in adults : selective update of 2001 US. Preventive Services Task Force Review. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
2. Bell D, Hooper AJ, Bender R, et al. Screening for lipid disorders. Pathology. 2001;44:115-21.
3. Report F. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002;106:3143-421.

---

<sup>25</sup> En este punto se debe tener en cuenta que con estatinas de alta intensidad es esperable una reducción del colesterol LDL > 50% de la línea de base pretratamiento, mientras que con las estatinas de moderada intensidad es esperable que el colesterol LDL disminuya del 30%-50% de la línea de base pretratamiento.

4. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein A, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment, of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Col Cardio* doi:10. 1016/j. jacc. 2013. 11. 002.

## 14. Efectos adversos del tratamiento farmacológico

### Nombres de las personas que diligencian el protocolo

Óscar Mauricio Muñoz Velandia, Ángel Alberto García Peña, Álvaro Ruiz Morales, Daniel Fernández Ávila, Angélica Higuera Moreno.

### 14. 1. Formulación del problema

#### 14. 1. 1. Pregunta clínica 14

En población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico, ¿cuál es la estrategia más adecuada para detectar efectos adversos (elevación de la creatina quinasa —CK— y de las aminotransferasas), y cada cuánto debe realizarse?

#### 14. 1. 2. Fundamentación

Como se describió en el capítulo 6, las estatinas son la intervención terapéutica más efectiva en el manejo de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Estudios previos han demostrado que una proporción importante de pacientes no reciben la medicación a las dosis necesarias, de acuerdo con su nivel de riesgo, a pesar de tenerla indicada. La causa más importante para ello es la preocupación, por parte de los médicos, ante la probabilidad de desarrollar efectos secundarios; en especial, miopatía o elevación de las aminotransferasas. Dicha preocupación es mayor entre pacientes que requieren terapia intensiva (con el fin de disminuir los niveles de LDL > 50%), terapia combinada (por ejemplo, estatinas más fibratos), pacientes mayores de 75 años o pacientes con comorbilidades que aumenten el riesgo de tales efectos secundarios (por ejemplo, pacientes con disfunción renal o hepática, o bien, con miopatías inflamatorias).

Los mecanismos fisiopatológicos conducentes a la miopatía asociada al uso de estatinas aún no son del todo entendidos. Las teorías propuestas se orientan a la reducción de metabolitos importantes, como los isoprenoides, la ubiquinona o la coenzima Q10, dados por el bloqueo de la síntesis de colesterol en las fases tempranas de su metabolismo.

No hay acuerdo en cuanto a la frecuencia reportada de eventos secundarios (especialmente, los de miopatía) entre los estudios observacionales y los experimentos clínicos, pero tal frecuencia es mucho más alta entre los primeros (1). Esto puede deberse a diferentes causas:

- Falla para detectar mialgias en los ECA, ya que en la mayoría de esos estudios los pacientes no fueron interrogados directamente en busca de síntomas musculares leves, que son la manifestación clínica más común.
- Exclusión de pacientes con factores de riesgo para miopatía, tales como pacientes con historia de síntomas musculares, elevación de CK, enfermedad renal o hepática, o tratamiento simultáneo con ciclosporina o fibratos.
- Inclusión en los estudios de una fase de reclutamiento en la que se excluye a los pacientes con síntomas musculares.
- Definiciones operativas de miopatía muy estrictas, como elevación de más de diez veces el valor normal de CK.

Todo lo anterior ha obligado a estandarizar la terminología para hablar de toxicidad muscular. De acuerdo con las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) (2), se recomienda diferenciar los términos de la siguiente manera:

- **Miopatía:** Término general para referirse a cualquier enfermedad muscular.
- **Mialgia:** Dolor muscular o debilidad con niveles normales de CK.
- **Miositis:** “Mialgia” con elevación de los niveles de CK.
- **Rabdomiólisis:** Síntomas musculares con marcada elevación de CK (típicamente, mayor que diez veces el límite superior de la normalidad), y con elevación de los niveles de creatinina.

Existen diferentes alternativas propuestas para identificar efectos adversos asociados a las estatinas. Una alternativa sería la medición de los niveles de CK y aminotransferasas previamente al manejo, y repetirla después de cuatro a seis semanas. Dicha alternativa es controversial y de poca aceptación, por considerarse que no es costo-efectiva. Podría, sin embargo, ser válida en pacientes con un riesgo incrementado de desarrollar miopatía, como en el caso de quienes requieren terapia intensiva (con el fin de disminuir los niveles de LDL > 50%), terapia combinada (por ejemplo, estatinas más fibratos), pacientes mayores de 75 años, o pacientes con comorbilidades que aumenten el riesgo de tales efectos secundarios (por ejemplo, pacientes con disfunción renal o hepática, o bien, con miopatías inflamatorias).

Cuando decide utilizarse la mencionada alternativa se propone tomar conductas de la siguiente manera:

- Si los niveles de CK están más de diez veces por encima del límite superior de la normalidad, se recomienda discontinuar el tratamiento.
- Si se detectan valores de entre cinco y diez veces el límite superior de la normalidad, se recomienda continuar el tratamiento vigilando de cerca la aparición de síntomas musculares y repitiendo la

medición al cabo de dos semanas. Las mediciones subsecuentes dependerán de la magnitud de la elevación de la CK.

- Si los valores de CK están por debajo de cinco veces el límite superior de la normalidad, se recomienda continuar el tratamiento y vigilar la aparición de síntomas musculares. Algunos autores proponen repetir la medición después de cuatro a seis semanas.

Una segunda opción es medir los niveles de CK solo en pacientes que presenten síntomas. En tales casos se propone hacer el manejo de la siguiente manera:

- Si los síntomas son tolerables, debería mantenerse la administración de estatinas (considerando cambios en la dosificación o esquemas de tratamiento interdiario) y vigilar los niveles de CK. Según dichos, niveles debería hacerse el manejo como en la sección anterior, incluyendo suspender la terapia si los niveles están por encima de diez veces el límite superior de la normalidad.
- Si los síntomas no son tolerables, las estatinas deberán ser suspendidas de inmediato, y se solicitarán, con carácter prioritario, niveles de CK y de creatinina, para descartar un compromiso renal secundario. En caso de documentarse rabdomiólisis, los pacientes deberán ser hospitalizados para hidratación endovenosa y alcalinización de la orina, buscando impedir la precipitación de la mioglobina en los túbulos renales.

En los dos casos anteriores también deberá considerarse la posibilidad de que el paciente esté recibiendo sustancias que favorezcan la aparición de miopatía, como el alcohol o la cocaína, o bien, la coadministración de medicamentos inhibidores de CYP3A4; así mismo, deberá evaluarse la opción de que el paciente haga ejercicio extremo. Adicionalmente, deberá considerarse medir pruebas de función tiroidea, dada la asociación de esta a la miopatía.

Como no hay estudios que comparen de forma directa las dos estrategias presentadas, el grupo a cargo de la presente guía considera necesario informar su decisión con el mejor estimativo posible de la incidencia de los efectos secundarios descritos, así como el tiempo de aparición esperado para ellos. Tal incidencia, así como las dosis utilizadas de medicamento, puede variar en condiciones especiales, como la coadministración de estatinas con otros hipolipemiantes.

### 14. 1. 3. Protocolo de revisión de la literatura

<b>Alcance y objetivo de la recomendación</b>	
Objetivo de la recomendación	Determinar qué estrategia es el más recomendable como herramienta para detectar efectos adversos (elevación de CK y de aminotransferasas) en pacientes que se hallen recibiendo tratamiento farmacológico con estatinas.
Aspecto clínico	Diagnóstico y manejo de efectos adversos.
Usuarios	Médicos generales, especialistas y profesionales de la salud vinculados en el ámbito asistencial con la atención de pacientes con dislipidemias en manejo farmacológico con estatinas.
Escenario	Niveles de baja, mediana y alta complejidad de atención en salud en Colombia.
Población blanco	Adultos en Colombia, mayores de 18 años, con diagnóstico establecido de dislipidemia.
Alternativas identificadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas de laboratorio tomadas al inicio y a las cuatro semanas del inicio de la terapia.</li> <li>• Realización de pruebas solo ante la aparición de síntomas.</li> </ul>
Desenlaces críticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miositis.</li> <li>• Mialgia.</li> <li>• Rabdomiólisis.</li> <li>• Elevación de las transaminasas.</li> <li>• Muerte.</li> </ul>
<b>Desarrollo de la revisión sistemática de la literatura</b>	
<p><b><i>Decisión sobre la incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:</i></b></p> <p>El proceso de búsqueda, evaluación de calidad y análisis del contenido de las guías de práctica clínica desarrolladas hasta el momento para dislipidemias (anexo búsqueda y evaluación de GPC) evidenció que ninguna de ellas pudo dar con información que evalúe de forma sistemática diferentes estrategias para detectar eventos adversos o los desenlaces finales asociados a ellos. Por tanto, el grupo a cargo de la presente guía tomó la decisión de no responder la pregunta clínica partiendo de la evidencia utilizada en las guías de práctica clínica identificadas en la literatura internacional. Considerando, sin embargo, la amplia aceptación que tienen estas guías, se decidió que la información contenida en ellas podría ser utilizada como evidencia indirecta, en caso de requerirse un consenso de expertos.</p>	
Búsqueda	<p>Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura de <i>novo</i>, para identificar metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura publicados hasta noviembre de 2013, empleando las bases de datos sugeridas en la guía metodológica (MEDLINE, Cochrane, CRD Database). Al igual que lo reportado en la guía publicada en 2013 por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA) (2), no se halló información que compare directamente las distintas estrategias de detección de efectos adversos. Se procedió, por tanto, a buscar información que alimente la toma de decisiones en cuanto a la incidencia de los efectos secundarios descritos, así como el tiempo de aparición esperado para ellos. Adicionalmente, se decidió tratar de individualizar la información para diferentes tipos de monoterapia (tratamiento intensivo vs. tratamiento moderado) y para estatinas combinadas con diferentes medicamentos hipolipemiantes.</p> <p>Se identificaron, en total, ocho metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura que abordan directamente el tema de efectos secundarios asociados al uso de hipolipemiantes (3-10) (tabla 1). Una de las revisiones fue excluida, al tratarse de una revisión narrativa (9). Las otras siete RSL fueron evaluadas con la herramienta SIGN, para determinar su calidad metodológica. Los resultados de esa evaluación, así como un listado de los diferentes desenlaces evaluados en cada una de ellas, se presentan en la tabla 2.</p> <p>La búsqueda activa de literatura gris no permitió identificar estudios clínicos adicionales que tuvieran relevancia.</p> <p>La actualización de la información contenida en las RSL permitió identificar un experimento clínico aleatorizado, diseñado específicamente para detectar efectos adversos asociados a la administración de estatinas de alta intensidad (11). Dicho estudio fue evaluado con la herramienta SIGN y calificado como de alta calidad (++)</p>

<p>Crterios de inclusión y de exclusión</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Población: colombianos mayores de 18 años.</li> <li>○ Exposición: estatinas como monoterapia (tratamiento intensivo o tratamiento moderado) o estatinas asociadas a otros medicamentos hipolipemiantes.</li> <li>○ Desenlaces: mialgias, miositis o rabdomiólisis; elevación de las transaminasas.</li> <li>○ Idioma: publicaciones en inglés o en español.</li> <li>○ Tipos de estudio: metaanálisis o revisiones sistemáticas de la literatura.</li> </ul> </li> <li>• <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Estudios en pacientes con comorbilidades asociadas, como enfermedad renal crónica o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).</li> <li>○ Estudios sobre dislipidemias familiares.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Selección de estudios</p>	<p>Con base en la información presentada en la tabla 2, se seleccionaron las RSL que se tendrían en cuenta a la hora de construir el conjunto de la evidencia para cada uno de los efectos adversos anotados.</p> <p>El criterio principal para definir la inclusión de una RSL fue la calidad del estudio, considerando que solo eran aptas aquellas calificadas como “++” o “+”, de acuerdo con el instrumento SIGN de apreciación crítica. Cuando dos RSL obtuvieron calificación “++” (es decir, con bajo riesgo de sesgo) se optó por la que estaba actualizada más recientemente.</p> <p>Adicionalmente, se decidió analizar diferentes subgrupos para definir si cambiaban las conclusiones. Los subgrupos definidos fueron: uso de estatinas como monoterapia (tratando de individualizar terapia intensiva vs. moderada) y uso de estatinas asociado a otros hipolipemiantes. Así mismo, se documentó el tiempo medio hasta la aparición de los síntomas cuando el dato estuvo disponible.</p>
<p>Listado de estudios incluidos y excluidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Incluidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>RSL:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geng (2013) (5).</li> <li>▪ Alberton (2012) (6).</li> <li>▪ Alsheikh-Ali (2007) (7).</li> <li>▪ Kashani (2006) (8).</li> <li>▪ Silva (2006) (4).</li> <li>▪ Silva (2007) (9).</li> <li>▪ Sharma (2009) (11).</li> </ul> </li> <li>○ <b>ECA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parker (2013) (12).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Excluidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>RSL:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Law (2006) (10).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda con resultados del tamizaje y preselección**

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado seleccionados/encontrados
CRD database	Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors and myopathya or myalgia	Revisiones sistemáticas	2003-2013	2/8
The Cochrane library	Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors or statins {Incluyendo términos limitados relacionados}and myopathya or myalgia {Incluyendo términos limitados relacionados}	Revisiones sistemáticas	Enero 2005 a noviembre de 2013	0/13

Base de datos	Estrategia (términos)	Tipo de artículo y límites	Período buscado	Resultado seleccionados/encontrados
Pubmed	("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] AND ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors[Text Word]) ) AND ( ("muscular diseases"[MeSH Terms] OR myopathy[Text Word]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) ) AND systematic[sb]	Revisiones sistemáticas	2003 a noviembre de 2013	5/51
Pubmed	("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] AND ("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors[Text Word]) ) AND ( ("muscular diseases"[MeSH Terms] OR myopathy[Text Word]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) )	Experimentos clínicos aleatorizados	2012 a noviembre de 2013	1/1

**Tabla 2. Evaluación de la calidad de las RSL incluidas, y desenlaces abordados**

Estudio	Evaluación de calidad	Tema/desenlaces abordados	Última fecha de búsqueda
Geng (2013)	+	Efectos adversos de la combinación de estatinas con fibratos vs. estatinas.	Diciembre de 2012
Alberston (2012)	++	Efectos secundarios de estatinas como monoterapia vs. placebo	Diciembre de 2010
Alsheikh-Ali (2007)	-	Efectos secundarios de estatinas como monoterapia vs. placebo	Noviembre de 2005
Kashani (2006)	+	Efectos secundarios de estatinas como monoterapia vs. placebo	Diciembre de 2005
Silva (2006)	-	Efectos secundarios de estatinas como monoterapia vs. placebo	Noviembre de 2005
Silva (2007)	+	Efectos adversos del esquema de tratamiento intensivo con estatinas vs. tratamiento moderado	Noviembre de 2005
Sharma (2009)	++	Efectos adversos de combinación de estatinas con múltiples medicamentos hipolipemiantes	Septiembre de 2009

La evaluación de calidad se presenta de acuerdo con las recomendaciones de SIGN, con base en una evaluación sistemática de la capacidad de los estudios para minimizar los sesgos: ++ se refiere a estudios de buena calidad, con características que minimizan adecuadamente la posibilidad de sesgos; + implica calidad

intermedia, con control parcial del potencial de sesgos, y – se refiere a estudios de mala calidad, con alto riesgo de sesgos.

#### 14. 1. 4. Resumen de hallazgos

##### 14. 1. 4. 1. Efectos adversos asociados a las estatinas como monoterapia

La revisión de Alberton (6) , evaluada según los criterios de SIGN como de alta calidad (++) y actualizada hasta diciembre de 2010, evaluó la incidencia de efectos adversos asociados al uso de estatinas como monoterapia.

El estudio incluyó 72 experimentos clínicos aleatorizados, que evalúan, en total, 159 458 pacientes recibiendo diferentes tipos de estatinas. La edad media de los pacientes fue de 59 años, y el tiempo de seguimiento fue, en promedio, de 2, 7 años.

En la tabla 3 se presentan los resultados del impacto de la administración de diferentes estatinas en la incidencia de mialgias, miositis (definida como elevación de los niveles de CK), rabdomiólisis, o elevación de niveles de AST o ALT (definida como elevación de los niveles por encima de tres veces el límite superior de la normalidad).

No se hallaron diferencias clínica ni estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de miositis (OR 1, 09 IC 0, 85; 1, 41) o de rabdomiólisis (OR 1, 05 IC 0, 84; 1, 31). Vale la pena enfatizar que no se evaluó la presencia de mialgias, pese a ser el efecto secundario más común, dado que no fueron estudiadas de forma sistemática en los experimentos clínicos que sirvieron de base a esta RSL. Por el contrario, si se halló una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de elevación de los niveles de AST (OR 1, 31; IC 1, 04; 1, 66) y ALT (OR 1, 28; IC 1, 11; 1, 48).

**Tabla 3. Resumen de la evidencia sobre el impacto de la administración de estatinas como monoterapia en la incidencia de mialgias, miopatía, rabdomiólisis y elevación de las transaminasas**

Referencia/ Tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número participantes Numero de eventos grupo estatinas / eventos grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
Alberton (2010) M-A	Estatinas como monoterapia	Rabdomiólisis	139 029 179 (0, 25%) /170 (0, 25%)	OR 1, 05 (0, 84; 1, 31)
		Miositis	90 092 228 (0, 48%) /193 (0, 45%)	OR 1, 09 (0, 85; 1, 41)
		Elevación de niveles de AST	65 261 473 (1, 34%) /326 (1, 08%)	OR 1, 31 (1, 04;1, 66)

Referencia/ Tipo de estudio	Intervención	Desenlaces	Número participantes Numero de eventos grupo estatinas / eventos grupo control	Tamaño del efecto (IC 95%)
		Elevación de niveles de ALT	81 830 443 (1, 08%) /345 (0, 84%)	OR 1, 28 (1, 11;1, 48)
Parker (2013) ECA		Mialgia	420 19 (9, 4%) /10 (4, 6%)	RR 2, 04 ( $p < 0,$ 05)

Abreviaturas: M-A, ECA: experimento clínico aleatorizado; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo.

El equipo a cargo de la presente guía procedió a actualizar la RSL de Alberton (6), lo cual permitió identificar un ECA (12) calificado como de alta calidad (SIGN++). El estudio de Parker (12) tiene como ventaja que fue diseñado específicamente para determinar la incidencia de efectos secundarios, y, en especial, hizo un interrogatorio juicioso y sistemático de síntomas musculares, lo que permitió estimar con mayor confiabilidad la incidencia de la mialgia. Se trató de un experimento clínico aleatorizado, doble ciego, comparado contra placebo, que incluyó a 420 sujetos sanos (203 en el grupo tratamiento y 217 en el grupo placebo), con un tiempo de seguimiento de 6 meses. Los participantes cumplían con la definición de mialgia si presentaban las siguientes condiciones:

- Referían incremento o aparición nueva de dolor muscular, calambres o dolor no relacionado con el ejercicio.
- Los síntomas persistían por lo menos 2 semanas, resolvían dentro de un periodo de 2 semanas posterior a la suspensión del medicamento y reaparecían dentro las 4 semanas de haber reiniciado el medicamento en estudio.

Hubo 29 participantes que presentaron mialgia: 19 en el grupo que recibió atorvastatina y 10 en el grupo que recibió placebo, lo cual equivale, respectivamente, al 9, 4% y el 4, 6% de la población en cada grupo. Cabe, además, la observación de que la incidencia de mialgia asociada al uso de atorvastatina fue del doble que la encontrada en el grupo control.

El estudio demuestra la percepción general de los médicos en la práctica clínica, en el sentido de que las mialgias se presentan en el 5%-10% de los pacientes tratados con estatinas; además, encuentra una diferencia clínica y estadísticamente significativa en la incidencia de mialgias al compararla con placebo (RR 2, 04;  $p < 0,$  05), y, de igual forma, hace evidente que la presencia de miositis (elevación mayor que 10 veces el límite normal de CK) y de rabdomiólisis es muy rara (no hubo ningún caso en el mencionado estudio).

El tiempo hasta el inicio de los síntomas entre los pacientes que recibieron estatina fue de  $35 \pm 31$  días.

Respecto a la elevación de las transaminasas, la comparación de estatinas frente a placebo mostró que los pacientes asignados al tratamiento con estatinas tuvieron el 51% más de oportunidades de presentar dicho desenlace (OR 1,51, IC 95% 1,24; 1,84, I<sup>2</sup>: 52,3%), aunque se halló heterogeneidad en los resultados. Estos datos son compatibles con los presentados previamente, y basados en la RSL de Alpert.

Por último, vale la pena resaltar los datos presentados por el estudio de Silva (9) (SIGN +), que comparó la incidencia de efectos adversos cuando se usan estatinas en esquema intensivo (definido para dicho estudio como atorvastatina o simvastatina a dosis de 80 mg/día) vs. estatinas en esquema moderado (simvastatina a dosis menores o pravastatina). LA RSL incluyó 4 ensayos, con un total de 27 548 pacientes; todos ellos, en prevención secundaria (enfermedad coronaria estable o evento coronario agudo reciente). La elevación AST o ALT > 3 veces el límite superior de la normalidad ocurrió más a menudo con esquema intensivo que con esquema moderado (OR 4,84; IC 95%, 3,27-6,16;  $P < 0,001$ ). El incremento del riesgo absoluto de anomalías en los niveles de AST o ALT fue del 1,2%, lo que conlleva un número necesario para hacer daño (NNH) de 86 (IC 95% 72; 106). La incidencia de rabdomiólisis (definida como elevación de los niveles de CK > 10 el límite superior de la normalidad) fue mayor en los pacientes que recibían esquema intensivo (OR 9,97; IC 95% 1,28; 77,92;  $P = 0,028$ ). El incremento del riesgo absoluto de rabdomiólisis fue del 0,07%, correspondiente a un NNH de 1534 (IC 95% 890; 5528).

#### **14.1.4.2 Efectos adversos asociados a terapia combinada**

La revisión de Sharma (11,13), evaluada como de alta calidad (SIGN++) y actualizada hasta mayo de 2009, evaluó la incidencia de efectos secundarios asociados a la combinación de estatinas con otros fármacos hipolipemiantes, comparada con estatinas como monoterapia.

Se evaluó la incidencia de efectos adversos serios, definidos como: efecto adverso que lleve a la muerte o ponga en riesgo la vida del paciente; el que requiera hospitalización o la prolongación de una hospitalización existente, o que resulte en discapacidad o en incapacidad permanente.

De acuerdo con dicho reporte, la incidencia de efectos adversos serios fue menor que el 5%, tanto en pacientes con estatinas en esquema intensivo como en la combinación de estatinas con ezetimibe. No se reportaron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en la incidencia de efectos adversos serios (OR 1,08; IC 95% 0,88; 1,33). De acuerdo con los autores, la heterogeneidad de los estudios no permitió realizar metaanálisis de los datos para evaluar de forma individual la incidencia de efectos secundarios (por ejemplo, rabdomiólisis o impacto en los niveles de AST o de ALT).

De igual forma, el estudio encontró que la incidencia de efectos adversos serios de la combinación de estatinas con fibratos, niacina, secuestradores de ácidos biliares u omega 3 fue baja (de entre el 2% y el 3%); sin embargo, el número de eventos no permitió hallar diferencias estadísticamente significativas.

La actualización de la evidencia permitió identificar el estudio de Geng (5) (SIGN +), que evalúa la incidencia de efectos secundarios en la monoterapia con estatinas (rosuvastatina, atorvastatina o simvastatina) vs. la coadministración de estatinas con fibratos (ácido fenoffbrico). El análisis incluyó 5 ensayos clínicos, con un total de 2704 pacientes.

Al evaluar la combinación de medicamentos, incluyendo estatinas a dosis bajas (rosuvastatina 10 mg, atorvastatina o simvastatina 20 mg), la incidencia de elevación de aminotransferasas fue mayor, por lo que resultó ser significativa tanto clínica como estadísticamente en el grupo de terapia combinada (OR 3, 57; IC 95% 1, 17-10, 83;  $P < 0, 05$ ). Tal diferencia fue aún mayor cuando la combinación de medicamentos incluía estatinas a dosis mayores (rosuvastatina 20 mg, atorvastatina o simvastatina 40 mg) (OR 9, 32; IC 95% 1, 72; 50, 60;  $P < 0, 05$ ).

Por el contrario, no se halló una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de rabdomiólisis en ninguna de las dosis de estatinas (OR 0, 86; IC 95%, 0, 29; 2, 56;  $P < 0, 05$ ).

La incidencia de efectos secundarios en ambos grupos fue menor que el 2%. Tales hallazgos son similares a los reportados en el estudio de Sharma (11,13) .

#### **14. 1. 5. Calidad del conjunto de la evidencia**

En la tabla 3 se presenta el resumen de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia para los estimativos de efectos secundarios asociados al uso de estatinas como monoterapia. El perfil completo de evaluación de calidad se presenta en el anexo ##.

La calidad de la evidencia para la evaluación de efectos adversos en el uso de terapia combinada se consideró de muy baja calidad, pues la información de la que se dispone al respecto es mínima, proveniente de estudios de baja calidad, con alto riesgo de sesgos y muy pocos eventos, lo que impidió metaanalizar los datos.

**Tabla 3. Calidad de la evidencia para la incidencia de los efectos adversos asociados al uso de estatinas como monoterapia**

Intervención	Desenlace	Calidad del conjunto de la evidencia
Estatinas como monoterapia	Rabdomiólisis	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Miositis	⊕⊕⊖⊖ Baja
	Mialgia	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Elevación de transaminasas	⊕⊕⊕⊖ Moderada

## 14. 2. Formulación de las recomendaciones

### 14. 2. 1. Relación entre evidencia y recomendaciones/discusión

Como resumen de la evidencia presentada, respecto a efectos secundarios musculares se consideraron los siguientes datos:

- La miositis es más común al comparar estatinas en esquema intensivo con esquema moderado (OR 9, 97; IC 95% 1, 28; 77, 92; P: 0, 028).
- Existe una mayor incidencia de mialgias en pacientes tratados con estatinas como monoterapia (RR 2, 04  $p < 0, 05$ ).
- La rabdomiólisis está asociada al uso de estatinas, pero es muy poco común.

Los hallazgos respecto al potencial efecto tóxico de las estatinas en el hígado, se resumen de la siguiente manera:

- Existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de elevación de niveles de AST y de ALT, tanto al comparar estatinas contra placebo como al comparar estatinas en esquema intensivo vs. moderado. Dentro del grupo se discutió, sin embargo, que la implicación clínica de tales hallazgos no se conoce.
- Por último, se discutió dentro del grupo la ausencia de datos suficientes que permitan evaluar adecuadamente el impacto de la terapia combinada en la incidencia de efectos adversos. Sin embargo, tampoco es claro un beneficio clínico de estas combinaciones, por lo cual no parece adecuado recomendar su uso; menos aún, si se tiene en cuenta el mayor costo de dicha práctica.

### 14. 2. 2. Consideración de beneficios y riesgos

Como los efectos secundarios de origen muscular que podrían ser considerados severos no son muy habituales, el panel definió que los beneficios del uso de estatinas en los pacientes de alto riesgo sobrepasan los riesgos, y, por tanto, en ellos debería usarse esquema intensivo de estatinas.

No obstante lo anterior, el panel consideró que en las personas en quienes los mencionados riesgos sean más altos, o que ya hayan presentado síntomas de intolerancia a las estatinas (por ejemplo, mialgia) se deberá ser más cuidadosos, e iniciar, por tanto, el tratamiento con estatinas en esquema de intensidad moderada, con un monitoreo clínico más estrecho.

La percepción clínica del panel de expertos temáticos es que la inmensa mayoría de esos pacientes no presentan manifestaciones de toxicidad hepática más severa; es más, se reconoció que no existen casos descritos de falla hepática o de hepatitis tóxica severa secundaria a estatinas. De igual forma, no hay evidencia de que los pacientes con elevación de las transaminasas presentarán peores desenlaces clínicos.

Por todo ello, el consenso de expertos fue hacer pruebas de función hepática antes de iniciar el manejo con estatinas solo en las personas con condiciones clínicas específicas, que hagan prever un riesgo elevado de hepatotoxicidad. Tal recomendación dista de la planteada por otros grupos de expertos, quienes aconsejan hacer estas pruebas antes de iniciar el tratamiento con estatinas en todas las personas; sin embargo, el panel consideró que dicha práctica generaría, adicionalmente, costos económicos inaceptables para el sistema de salud colombiano.

#### **14. 2. 3. Consideraciones sobre los valores y las preferencias de los pacientes**

Los pacientes estuvieron de acuerdo con las consideraciones presentadas en la sección previa, y solicitaron de forma expresa que se recomiende al personal médico discutir con los pacientes todos esos riesgos antes de iniciarse la terapia.

#### **14. 2. 4. Implicaciones sobre los recursos**

No se hizo evaluación económica sobre el uso de recursos para implementar las recomendaciones.

#### **14. 2. 5. Recomendaciones**

1. Se sugiere administrar estatinas en esquema moderado en quienes, teniendo indicación de estatinas en esquema intensivo, presenten las siguientes condiciones predisponentes a efectos adversos:
  - Comorbilidades múltiples o serias, incluyendo alteración de la función hepática o de la renal.
  - Historia de intolerancia previa a estatinas o enfermedades musculares.

- Elevaciones inexplicadas de AST o de ALT superiores a tres veces el límite superior de la normalidad.
- Uso concomitante de otros medicamentos que afecten el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos).
- Tener más de 75 años de edad, según el balance riesgo-beneficio y las preferencias del paciente.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

2. En pacientes con indicación de tratamiento en esquema moderado que presenten condiciones predisponentes para desarrollar efectos adversos se sugiere discutir con ellos la relación riesgo-beneficio. Si se inicia el tratamiento, se debe hacer seguimiento clínico estricto.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

3. Se sugiere no hacer mediciones rutinarias de los niveles de CK en personas que reciben terapia con estatinas.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

4. Se sugiere medir los niveles de CK en personas que presenten síntomas musculares durante la terapia con estatinas. Los síntomas incluyen mialgias, debilidad o fatiga generalizada.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

5. Se sugiere medir los niveles basales de CK en personas sin síntomas, pero que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Historia personal o familiar de intolerancia a las estatinas.
- Enfermedad muscular.
- Uso concomitante de medicamentos que alteren el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos).

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

6. Se sugiere no hacer mediciones rutinarias de AST y de ALT en todas las personas que van a iniciar manejo con estatinas.

**Recomendación débil en contra de la intervención.**

7. Se sugiere hacer mediciones de niveles de ALT, al inicio de la terapia si el paciente tiene alguna de las siguientes condiciones clínicas:

- Síndrome metabólico.
- Historia de abuso de alcohol.
- Uso de medicamentos que alteren el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos).
- Uso de medicamentos hepatotóxicos.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

8. Se sugiere hacer mediciones de los niveles de AST y de ALT si se presentan síntomas sugestivos de toxicidad hepática, tales como:

- Fatiga o debilidad inusuales.
- Pérdida del apetito.
- Dolor abdominal.
- Aparición de ictericia.

**Recomendación débil a favor de la intervención.**

#### **Punto de buena práctica clínica**

Es deseable que todo el personal de salud conozca el potencial de efectos adversos de los medicamentos hipolipemiantes, y que dicho potencial se discuta en consulta con cada paciente.

#### **14.2.6. Requisitos estructurales**

No se identificó ningún requisito estructural para la implementar las recomendaciones.

#### 14. 2. 7. Vigencia de la recomendación

La vigencia de las recomendaciones sobre la detección de efectos adversos, la inclusión de nueva evidencia clínica o el cambio en las recomendaciones se harán según la directriz del Ministerio de Salud y Protección Social.

#### 14. 2. 8. Recomendaciones de investigación

No se identificaron vacíos en el conocimiento que requieran investigación adicional para actualizar las recomendaciones sobre la detección de efectos adversos.

### Referencias

1. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol.* 2012;159:169-76.
2. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation [Internet].* 2002 Aug 20 [cited 2014 Jan 18];106(8):1024-8. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000032466.44170.44>
3. Stone NJ, Robinson J, 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. *J Am Coll Cardiol [internet].* 2013 [citado 2013 dic. 11]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239923>
4. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, et al. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Therap.* 2006;28:26-35.
5. Geng Q, Ren J, Chen H, et al. Adverse events of statin-fenofibric acid versus statin monotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:181-8.
6. Alberton M, Wu P, Druyts E, et al. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM.* 2012;105:145-57.
7. Alsheikh-Ali A, Maddukuri PV, Han H, et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:409-18.
8. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation.* 2006;114:2788-97.
9. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Therap.* 2007;29:253-60.
10. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol.* 2006;97:52C-60C.

11. Sharma J. Comparative effectiveness of lipid-modifying agents. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality: 2009.
12. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96-103.
13. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Int Med*. 2009;151:622-30.

## **Sección II**

# **Evaluación de costo-efectividad del tratamiento con estatinas de la dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia en adultos en Colombia**

## Resumen

### Objetivos

Determinar la costo-efectividad relativa de todas las alternativas de tratamiento comúnmente usadas en el país y recomendadas por la guía para el tratamiento de la dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia en adultos en Colombia.

### Perspectiva

Se utilizó la perspectiva del tercero pagador (sistema de salud colombiano).

### Escenario

Pacientes con indicación de tratamiento farmacológico con estatinas en terapia moderada o en terapia intensiva.

### Métodos

Se diseñó un modelo Markov que confrontó los costos y desenlaces obtenidos en horizontes temporales correspondientes a 5 años, 10 años y la expectativa de vida del paciente. Se evaluaron los siguientes desenlaces: infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, revascularización, abandono (global, considerando el abandono por eventos adversos) y muerte. La información de costo de medicamentos y costos de tratamiento no farmacológico fue específica para Colombia, y la información sobre efectividad fue tomada de los estudios más relevantes publicados en la literatura médica. En el análisis se exploraron los efectos en el subgrupo de pacientes con terapia moderada y terapia intensiva con estatinas, así como el efecto de efectos adversos asociados y adherencia.

### Resultados

Los resultados mostraron que en la población general mayor de 18 años, para los pacientes con indicación de terapia moderada y para todos los horizontes temporales, la atorvastatina es la opción de tratamiento más costo-efectiva desde la perspectiva del sistema de salud colombiano, en tanto su razón de costo-efectividad incremental no superó tres veces el PIB per cápita del país (COP \$42,9 millones). Las demás opciones de tratamiento, a pesar de tener efectividades similares, no resultaron costo-efectivas, pues cada año de vida ajustado por calidad sobrepasó el umbral de costo-efectividad establecido. En pacientes con indicación de terapia intensiva con estatinas, al igual que los pacientes con terapia moderada, la atorvastatina resultó la

estrategia más costo-efectiva para todos los horizontes temporales, a pesar de que la ganancia en años de vida ajustados por calidad fuera mayor con rosuvastatina, pues se ubicó siempre por debajo de la disposición a pagar del sistema de salud colombiano. Los resultados son robustos a la incertidumbre en las múltiples variables empleadas en el modelo, a excepción del costo de las estatinas que son la única variable que podría alterar las conclusiones, en tanto que las diferencias en efectividad no son significativas.

## Conclusiones

La recomendación del grupo económico es que la atorvastatina debe ser el medicamento de primera línea en el tratamiento de la dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia en pacientes adultos en Colombia.

## 1. Proceso de priorización de preguntas y recomendaciones

El GDG, teniendo en cuenta la lista de las preguntas clínicas de la *Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de dislipidemias en la población mayor de 18 años*, y según lo establecido en la *GM Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* en el paso 17, priorizó las preguntas y definió el grado de importancia de estas, con base en la evidencia clínica que cada una de ellas podría tener para la EE. Dicha priorización se llevó a cabo junto con el desarrollo de las recomendaciones clínicas.

Para establecer la pregunta se tuvieron en cuenta los resultados de la revisión de la evidencia económica, la existencia de diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre y el grado de variabilidad en la práctica clínica.

De las 14 preguntas clínicas, las cuales desagregadas suman un total de 17, el GDG consideró que 8 de las 17 no aplicaban para evaluación económica, pues se referían a preguntas netamente clínicas o no se encontró suficiente información al respecto. De las 9 restantes, 7 se clasificaron como de prioridad moderada, y 2, como de alta prioridad para evaluación económica. Posteriormente, se acordó que el desarrollo de la evaluación económica tendría en cuenta esas 2 preguntas cuya prioridad era alta:

1. En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas, con verificación de metas de perfil lipídico, produce cambios sobre la mortalidad o los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?
2. En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas, sin verificación de metas de perfil lipídico, produce cambios en la mortalidad o en los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?

El GDG decidió evaluar el uso de estatinas para el tratamiento de la dislipidemia, pues no existen estudios en Colombia que hayan abordado dicha cuestión con una perspectiva económica; además, su uso es una práctica común en tal patología, y, teniendo en cuenta las recomendaciones clínicas, las estatinas hacen parte del esquema de tratamiento de primera línea para pacientes con dislipidemia. Actualmente existen por lo menos cinco estatinas que la guía recomienda para su tratamiento.

Por otra parte, en cuanto a las estrategias, se hizo necesario estratificar la población en riesgo alto y bajo, para diferenciar a quienes recibirían terapia intensiva o moderada con estatinas. Con el fin de incluir en la evaluación económica a estas dos poblaciones, se tomaron en cuenta las recomendaciones de la *Guía para el tratamiento del colesterol para reducir el riesgo cardiovascular aterosclerótico en adultos*, del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA 2013), las cuales modificaron la

estructura tradicional de evaluación y manejo de las dislipidemias dejando a un lado el manejo por metas y dejando como prioridad el manejo del riesgo. En este caso, para definir el tipo de terapia farmacológica recomiendan iniciar la terapia con estatinas en personas con riesgo cardiovascular incrementado, pues son quienes tienen mayor probabilidad de beneficiarse en términos de la reducción del riesgo cardiovascular y al considerar los posibles efectos adversos asociados a esta intervención. En el caso de la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en individuos sin manifestaciones clínicas, el inicio de la terapia con estatinas se determinará de acuerdo con el riesgo cardiovascular estimado a diez años, y en prevención secundaria la evidencia soporta el tratamiento de alta intensidad con estatinas para disminuir al máximo los niveles de colesterol LDL.

**Tabla 1. Matriz de decisión de realización de EE**

Pregunta	¿Requiere +EE?
En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas con verificación de metas de perfil lipídico produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas sin verificación de metas de perfil lipídico produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con hipercolesterolemia, y de ellos, quienes tienen contraindicación de estatinas o no las toleran, ¿el uso de resinas de intercambio (colestiramina, colestipol), comparado con no usarlas, produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas asociadas a inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) como monoterapia produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con dislipidemia mixta, ¿el uso de ácido nicotínico combinado con estatinas, comparado con ácido nicotínico solo, o con no usarlos, produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con dislipidemia mixta, ¿el uso de omega 3 asociado al manejo estándar (estatinas o fibratos), comparado con el uso de omega 3 solo o con ninguna intervención, produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con hipertrigliceridemia, ¿el uso de fibratos, comparado con no usarlos, produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con hipertrigliceridemia aislada o con dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia, ¿el uso de fibratos, comparado con el uso de estatinas combinadas con fibratos, produce cambios sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	2
En la población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de aumentar el ejercicio supervisado, comparado con no hacerlo, sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	1
En la población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de aumentar el ejercicio no supervisado, comparado con no hacerlo, sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	1
En la población adulta con dislipidemia, ¿cuál es el impacto de diferentes tipos de dieta (Dietary Approaches to Stop Hypertension —DASH—, dieta mediterránea, dieta baja en	1

grasas, dieta modificada en grasas y dieta combinada, baja y modificada en grasas) y de la consejería nutricional, comparado con no hacerlo, sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	
En la población adulta, ¿cuál es la estrategia más adecuada en Colombia de tamización de dislipidemia (medición de colesterol total comparado con medición del perfil lipídico completo)?	1
En la población colombiana, ¿el inicio de tamización para dislipidemia a los 45 años, comparado con su realización antes de esta edad, disminuye el riesgo de mortalidad o de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	1
En la población colombiana, ¿el modelo de Framingham, comparado con los modelos PROCAM y SCORE, tiene mejor desempeño en la predicción de desenlaces cardiovasculares o cerebrovasculares en pacientes con diagnóstico de dislipidemia?	1
En la población adulta colombiana con dislipidemia, ¿cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	1
En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico, ¿cada cuánto debe realizarse el control de los niveles de colesterol, tanto en pacientes que se encuentran en metas de manejo como en los que no se encuentran en dichas metas?	1

\*Nota: 1 = no es posible, no hay información o esta es de baja calidad; 2 = sí es posible.

**Tabla 2. Herramienta 1-E: Priorización de preguntas para EE del GDG**

Pregunta	Prioridad
En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas, con verificación de las metas de perfil lipídico, produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Alta
En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas, sin verificación de las metas de perfil lipídico, produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Alta
En la población adulta con hipercolesterolemia, quienes tienen contraindicación de estatinas o no las toleran, ¿el uso de resinas de intercambio (colestiramina, colestipol), comparado con no usarlas, produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Moderada
En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de estatinas asociadas a inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Moderada
En la población adulta con hipercolesterolemia, ¿el uso de inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) como monoterapia produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Moderada
En la población adulta con dislipidemia mixta, ¿el uso de ácido nicotínico combinado con estatinas, comparado con ácido nicotínico solo, o con no usarlos, produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Moderada
En la población adulta con dislipidemia mixta, ¿el uso de omega 3 asociado al manejo estándar (estatinas o fibratos), comparado con el uso de omega 3 solo o con ninguna intervención, produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Moderada
En la población adulta con hipertrigliceridemia, ¿el uso de fibratos, comparado con no usarlos, produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Moderada

En la población adulta con hipertrigliceridemia aislada, o con dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia, ¿el uso de fibratos, comparado con el uso de estatinas combinadas con fibratos, produce cambios sobre la mortalidad o sobre los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares?	Moderada
---	----------

## 2. Pregunta de evaluación económica

Para los pacientes adultos con dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia y con indicación de tratamiento farmacológico, ¿cuál estatina es más costo-efectiva para prevenir eventos cardiovasculares o cerebrovasculares en Colombia, con la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)?

Según el paso 18 de la GM *Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*, se utilizó el formato *Participante, Exposición, Comparación, Outcome, Tiempo, Recursos* (PECOT+R) para construir la pregunta de investigación y delimitar la búsqueda de evidencia.

**Tabla 3. Formato PECOT+R**

Componente	Descripción
Población	Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que presentan dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia.
Intervención	Uso de estatinas como monoterapia.
Comparación	Entre las estatinas: atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.
Desenlaces	1. Mortalidad. 2. Disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (infarto agudo de miocardio —IAM—, revascularización, enfermedad cerebrovascular —ECV—). 3. Años de vida ganados.
Tiempo	Cinco años, diez años, expectativa de vida.
Recursos	Costo de los medicamentos, procedimientos, consultas, efectos adversos.

## 3. Objetivo

Dado el aumento progresivo tanto de la enfermedad coronaria como de la enfermedad cerebrovascular como causas de morbimortalidad en Colombia, y dado que las dislipidemias son uno de sus más importantes factores de riesgo, se consideró pertinente determinar la relación de costo-efectividad relativa de las estatinas para los pacientes adultos que presentan dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia, para la prevención de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares en Colombia, con la perspectiva del SGSSS.

## 4. Métodos

### 4.1. Población objeto de estudio

Hombres y mujeres adultos con diagnóstico de dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia y con indicación de manejo farmacológico con estatinas. Adicionalmente, se tuvieron en cuenta dos subgrupos: personas con indicación de terapia intensiva y personas con terapia moderada con estatinas.

Se definió que a los pacientes que se les administrará terapia con estatinas de alta intensidad son personas con alguna de las siguientes características: con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con niveles de colesterol LDL > 190 mg/dl, con diabetes mellitus mayores de 40 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular asociado y LDL > 70 mg/dl, y con estimación de riesgo cardiovascular > 10% a 10 años, de acuerdo con la escala de Framingham recalibrada para Colombia.

Así mismo, se estableció que los pacientes en terapia moderada con estatinas son personas con diabetes mellitus mayores de 40 años con LDL > 70 mg/dl y sin criterios de terapia intensiva; a su vez, se incluye a personas que tengan los niveles de colesterol LDL > 160 mg/dl o con eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares del primer grado de consanguinidad.

### 4.2. Horizonte de tiempo

Se utilizaron diferentes horizontes temporales para el tratamiento con estatinas correspondientes a cinco años, diez años y a la expectativa de vida de un paciente con dislipidemia, ya que eso permite capturar diferentes efectos de cada una de las estatinas en el tratamiento de la dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia.

### 4.3. Tipo de evaluación económica

Para la EE se escogió un análisis de costo-efectividad, pues los resultados corresponden a unidades clínicas naturales claramente definidas y de importancia para los sujetos, medidos en términos de los años de vida ganados (AVG), y disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares (IAM, revascularización, ECV).

### 4.4. Comparadores (alternativas de tratamiento consideradas)

Los medicamentos a comparar en esta guía, que son las estatinas más ampliamente utilizadas en Colombia y en el mundo, y con la evidencia más sólida de eficacia y efectividad, fueron seleccionados por consenso en una reunión del grupo de expertos clínicos que hacen parte del GDG.

En la tabla 4 se presentan los medicamentos considerados dentro de cada grupo, cada terapia, cada forma farmacéutica y cada vía de administración, así como las dosis diarias recomendadas para cada uno de ellos.

**Tabla 4 . Estatinas para el tratamiento de la dislipidemia**

Grupo	Terapia	Medicamento	Forma farmacéutica	Administración	Dosis diarias promedio (mg)
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Intensiva	Atorvastatina	Tableta, cápsula o comprimido	Oral	80
		Rosuvastatina	Tableta, cápsula o comprimido	Oral	40
	Moderada	Atorvastatina	Tableta, cápsula o comprimido	Oral	40
		Lovastatina	Tableta, cápsula o comprimido	Oral	30
		Pravastatina	Tableta, cápsula o comprimido	Oral	40
		Simvastatina	Tableta, cápsula o comprimido	Oral	40
		Rosuvastatina	Tableta, cápsula o comprimido	Oral	20

#### 4.5. Perspectiva

Dada la escasez de información para conducir evaluaciones económicas con la perspectiva social, y siguiendo las indicaciones de la GM, la evaluación económica se hizo según los términos del SGSSS, o tercero pagador (1).

#### 4.6. Desenlaces

Se espera que el tratamiento con estatinas ayude a reducir la frecuencia de los eventos relacionados con la enfermedad. De acuerdo con esto, la efectividad del tratamiento se midió por el impacto en la frecuencia de presentación de:

- Disminución de los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares: IAM, revascularización y ECV.
- Muertes evitadas.
- Años de vida ganados.

#### **4.7. Tasa de descuento**

Dado que el horizonte de tiempo es superior a un año, se descontaron los resultados clínicos y los costos futuros a una misma tasa constante del 3% anual; adicionalmente, se hizo el análisis de sensibilidad con tasas del 0% y el 5%, según lo establecido en la GM (1).

## 5. Revisión de la literatura de evaluaciones económicas

Se llevó a cabo una búsqueda cuyo fin era identificar las metodologías más utilizadas para modelar el tratamiento farmacológico para pacientes con dislipidemia. No obstante, implementar recomendaciones para el contexto colombiano con base en estudios internacionales es inapropiado, pues las evaluaciones económicas en el ámbito sanitario no son extrapolables. Ello sucede porque los resultados de dichas evaluaciones están condicionados a las variables socioeconómicas del lugar donde se realiza cada uno de los estudios, tales como la divergencia en precios relativos entre naciones y el umbral de disposición por pagar, lo cual, a su vez, implica que una tecnología que resultó costo-efectiva en una zona estipulada puede no serlo en otras regiones; es decir, tal situación no crea evidencia para generar recomendaciones desde el punto de vista económico.

Las búsquedas se hicieron en MEDLINE, Health Technology Assessment Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) y EconLit. Se definió la estrategia de búsqueda sin hacer uso de filtros, ya que son muy sensibles y al aplicarlos se podría prescindir de artículos relevantes para la pregunta económica.

Finalmente, la estrategia se condujo según los siguientes criterios: los componentes correspondientes a la patología y los comparadores, así como la delimitación de los resultados teniendo en cuenta solo la literatura económica; o sea, un término para la enfermedad (dislipidemia), las estatinas evaluadas y la estrategia económica de Haynes *et al.* (2005) (3), que hace un balance entre sensibilidad y especificidad de las búsquedas:

En MEDLINE:

```
"Dyslipidemias"[Mesh] AND ((("Lovastatin"[Mesh]) OR ("Simvastatin"[Mesh]) OR ("atorvastatin" [Supplementary Concept]) OR "Pravastatin"[Mesh]) OR ("rosuvastatin" [Supplementary Concept])) AND (cost*[Title/Abstract] OR "costs and cost analysis"[MeSH:noexp] OR cost benefit analys*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH Term] OR health care costs[MeSH:noexp]) OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/economics"[Mesh].
```

En CRD (DARE, NHSEED, HTA):

Dyslipidemias AND Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors AND Costs and Cost Analysis.

En Econlit:

## Dyslipidemias AND Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors AND Costs and Cost Analysis.

Adicionalmente, se definieron los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión utilizados en la búsqueda de evaluaciones económicas se enuncian a continuación:

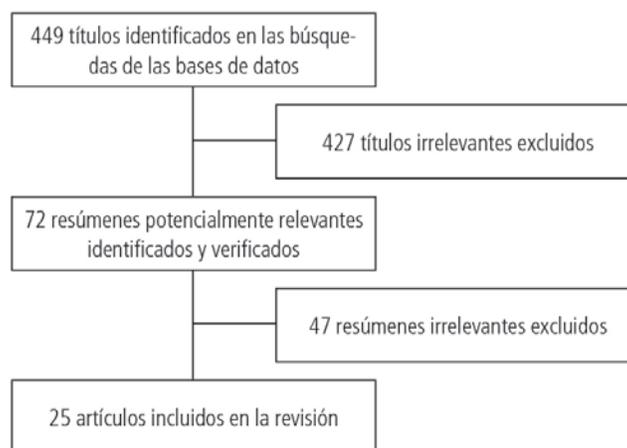
- Evaluaciones económicas completas, que pueden ser de cualquier tipo.
- Pacientes mayores de edad con diagnóstico de dislipidemia.
- Comparaciones entre alternativas de tratamiento farmacológicas en las que al menos una de las estatinas evaluadas se halle presente.

Dentro de los criterios de exclusión se establecieron:

- No se tuvieron en cuenta los estudios de subgrupos (que impliquen combinaciones con otras patologías).
- Intervenciones no farmacológicas en el tratamiento de la dislipidemia.
- Artículos que no contengan ICER.

La última actualización de la búsqueda tuvo lugar el 1 de agosto de 2013, y a esa fecha la búsqueda en las bases arrojó 499 títulos; 427 de ellos fueron excluidos tras revisar los resúmenes, o *abstracts*, por no ser relevantes. De los 72 restantes, a partir de los textos completos, 25 cumplieron los criterios de inclusión.

**Figura 1. Selección de estudios relevantes para la revisión de literatura económica**



A continuación se presentan los documentos identificados y caracterizados:

**Tabla 5. Estudios de EE identificados para tratamiento con estatinas**

<b>Autor (año)</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Comentario</b>
Oster et al. (1995) (4).	A randomized trial to assess effectiveness and cost in clinical practice: rationale and design of the Cholesterol Reduction Intervention Study (CRIS).	Descripción metodológica del estudio; excluido.
Oster et al. (1996) (5).	Cholesterol-reduction intervention study (CRIS): a randomized trial to assess effectiveness and costs in clinical practice.	EE completa; seleccionado.
Kirchgässler et al. (1997) (6).	Cost effectiveness of micronised fenofibrate and simvastatin in the short-term treatment of type IIa and type IIb hyperlipidaemia.	EE completa; seleccionado.
Bradshaw N & Walker R. (1997) (7).	Prescription of statins: cost implications of evidence-based treatment applied to a health authority population.	EE completa; seleccionado.
Caro et al. (1997) (8).	The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin.	EE completa; seleccionado.
Szucs et al. (1997) (9).	Effect of medicamentous cholesterol control on resources utilization in public health--significance of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4-S Study) for cost control in Swiss health management conditions.	.Idioma original: alemán; se usó la traducción del resumen. No es EE completa; excluido.
Koren et al. (1998) (10).	The cost of reaching National Cholesterol Education Program (NCEP) goals in hypercholesterolaemic patients. A comparison of atorvastatin, simvastatin, lovastatin and fluvastatin.	EE completa; seleccionado.
Szucs et al. (1998) (11).	Pharmacoeconomic evaluation of pravastatin in the secondary prevention of coronary heart disease in patients with average cholesterol levels. An analysis for Germany based on the CARE study.	Idioma original: alemán, se usó la traducción del resumen. No es EE completa; excluido.
Badia et al. (1999) (12).	A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: results of the Surrogate Marker Cost-Efficacy (SMaC) study.	No es EE completa; es un análisis de utilización de recursos; excluido.
Hilleman et al. (2000) (13).	Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study.	EE completa; seleccionado.
Tárraga et al. (2001) (14).	Cost-effectiveness of atorvastatin against simvastatin as hypolipemic treatment in hypercholesterolemic patients in primary care.	EE completa; seleccionado.
McPherson et al. (2001) (15).	Cerivastatin versus branded pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia in primary care practice in Canada: a one-year, open-label, randomized, comparative study of efficacy, safety, and cost-effectiveness.	EE completa; seleccionado.
Smith & McBurney (2003). (16).	An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS).	EE completa; seleccionado.
Buller et al. (2003) (17).	A pharmacoeconomic evaluation of the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study in the United Kingdom.	EE completa; seleccionado.
Hirsch et al. (2005) (18).	Rosuvastatin is cost-effective in treating patients to low-density lipoprotein-cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin: analysis of the STELLAR trial.	EE completa; seleccionado.
Lindgren et al. (2005) (19).	Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA).	EE completa; seleccionado.

<b>Autor (año)</b>	<b>Nombre del artículo</b>	<b>Comentario</b>
Chong & Varner (2005) (20).	Cost-efficacy analysis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors based on results of the STELLAR trial: clinical implications for therapeutic selection.	EE completa; seleccionado.
Miller et al. (2005) (21).	Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin (a US Analysis of the STELLAR Trial).	EE completa; seleccionado.
Wongwiwatthanankit et al. (2006) (22).	Efficacy and safety of rosuvastatin every other day compared with once daily in patients with hypercholesterolemia.	Compara dos esquemas de dosificación; excluido.
Mihaylova et al. (2006) (23).	Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people.	EE completa; seleccionado.
Tran et al. (2007) (24).	Statin's cost-effectiveness: a Canadian analysis of commonly prescribed generic and brand name statins.	Genéricos vs. patente-; no tiene ninguno de los desenlaces de interés; excluido.
Mark et al. (2008) (25).	Long-term economic outcomes associated with intensive versus moderate lipid-lowering therapy in coronary artery disease: results from the Treating to New Targets (TNT) Trial.	Prevención secundaria; excluido.
Wagner et al. (2009) (26).	Economic evaluation of high-dose (80 mg/day) atorvastatin treatment compared with standard-dose (20 mg/day to 40 mg/day) simvastatin treatment in Canada based on the Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) trial.	EE completa; seleccionado.
Lorgelly et al. (2010) (27).	An economic evaluation of rosuvastatin treatment in systolic heart failure: evidence from the CORONA trial.	Pacientes con falla cardiaca; excluido.
Lindgren et al. 2010 (28).	The economic consequences of non-adherence to lipid-lowering therapy: results from the Anglo-Scandinavian-Cardiac Outcomes Trial.	Estudia la adherencia; excluido.

**Tabla 6. Características de los estudios de EE identificados para tratamiento con estatinas**

<b>Autor (año)</b>	<b>Intervenciones</b>	<b>Población</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>
Oster et al. (1996) (5).	Lovastatina y régimen de atención escalonada.	Pacientes entre los 20 y los 70 años de edad.	Ensayo clínico aleatorizado.	El régimen de atención escalonada comenzando con la niacina es menos costoso que la terapia inicial con lovastatina.
Kirchgässler et al. (1997) (6).	Fenofibrato micronizado y simvastatina.	Pacientes de edad promedio de 51 años con hiperlipidemia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Árbol de decisión con información a 12 semanas.</li> <li>Desenlaces: variación en los niveles de colesterol.</li> </ul>	Fenofibrato micronizado tiene mayor costo-efectividad que la simvastatina a corto plazo.
Bradshaw & Walker. (1997) (7).	Inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio, bloqueadores de	Pacientes de prevención primaria y secundaria, entre los 21 y los 70 años de	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análisis retrospectivo; el estudio cubre un periodo de dos años.</li> <li>Desenlaces:</li> </ul>	El costo y los insumos utilizados con las estatinas suministradas a través de la práctica

<b>Autor (año)</b>	<b>Intervenciones</b>	<b>Población</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>
	los receptores adrenérgicos beta, nitratos, diuréticos, estatinas y la aspirina.	edad.	hospitalización por enfermedad isquémica al corazón, revascularización y angiografías; adherencia.	general fueron menores que los de otros agentes cardiovasculares, excepto la aspirina.
Caro et al. (1997) (8).	Pravastatina y placebo.	Hombres con hipercolesterolemia entre los 45 y los 64 años de edad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de costo-beneficio.</li> <li>• Desenlaces: AVG.</li> </ul>	La pravastatina en hombres con diagnóstico de hipercolesterolemia es costo-beneficiosa.
Szucs et al. (1998) (11).	Pravastatina y placebo.	Pacientes de prevención secundaria con 60 o más años de edad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de costo-efectividad incremental.</li> <li>• Perspectiva: tercero pagador.</li> <li>• Desenlaces: número de infartos evitados, número de ECV evitadas y AVG.</li> </ul>	El uso de la pravastatina es tratamiento más costo-efectivo.
Badia et al. (1999) (12).	Simvastatina y atorvastatina.	Pacientes entre los 18 y los 80 años de edad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayo clínico aleatorizado con información a un año.</li> <li>• Desenlaces: reducción de los niveles de LDL-C.</li> </ul>	La Simvastatina es la opción de tratamiento más costo-efectiva.
Hilleman et al. (2000) (13).	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina.	Pacientes que requieren terapia de reducción del colesterol.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horizonte temporal: 8 semanas.</li> <li>• Desenlaces: reducción en los niveles de LDL-C.</li> </ul>	La atorvastatina resultó ser la opción de tratamiento más costo-efectiva.
Tárraga et al. (2001) (14).	Atorvastatina, simvastatina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con hipercolesterolemia de prevención primaria (baja intensidad).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horizonte temporal: 6 meses.</li> <li>• Desenlaces: variación en los niveles de LDL-C.</li> </ul>	La atorvastatina resultó ser la opción de tratamiento más costo-efectiva.
McPherson et al. 2001 (15).	Cerivastatina, pravastatina.	Pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horizonte temporal: un año.</li> <li>• Perspectiva: tercero pagador.</li> <li>• Desenlaces: variación en los niveles de LDL-C, abandonos.</li> </ul>	La cerivastatina resultó la opción costo-efectiva.
Smith & McBurney (2003) (16).	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina.	Hombres y mujeres con o sin enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horizonte temporal: 54 semanas.</li> <li>• Perspectiva: tercero pagador.</li> <li>• Desenlaces: cambio en los niveles de LDL-C.</li> </ul>	La Atorvastatina predominó sobre las demás opciones de tratamiento.
Buller et al. (2003) (17).	Atorvastatina, placebo.	Pacientes que han sufrido un síndrome coronario a lo largo de las últimas 24-96	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Horizonte temporal: 16 semanas.</li> <li>• Desenlaces: muerte,</li> </ul>	La atorvastatina resultó ser la opción de tratamiento más costo-efectiva.

Autor (año)	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados
		horas.	paro cardiaco con resucitación, infarto de miocardio no fatal, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización quirúrgica o percutánea, ECV no fatal y nuevas re hospitalizaciones a causa de angina o de falla cardiaca congestiva.	
Hirsch et al. (2005) (18).	Rosuvasatina, atorvastatina, pravastatina y simvastatina.	Hombres y mujeres mayores de 18 años con hipercolesterolemia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perspectiva del tercero pagador.</li> <li>• Horizonte temporal: seis semanas.</li> <li>• Desenlaces: reducción en los niveles de LDL-C.</li> </ul>	La Rosuvasatina es la estatina costo-efectiva para reducir los niveles de LDL-C.
Lindgren et al. (2005) (19).	Atorvastatina, placebo.	Pacientes de 7 países con hipertensión sin historia de enfermedad coronaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perspectiva del tercero pagador.</li> <li>• Desenlaces: número de eventos y procedimientos cardiovasculares o cerebrovasculares evitados.</li> </ul>	La atorvastatina resultó ser la opción de tratamiento más costo-efectiva.
Chong & Varner (2005) (20).	Rosuvasatina, Pravastatina, Simvastatina, Atorvastatina, en diferentes formulaciones.	Hombres y mujeres (no embarazadas) adultos, en prevención secundaria.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de costo-eficacia.</li> <li>• Horizonte temporal: 6 semanas.</li> <li>• Desenlaces: Reducción en los niveles de LDL.</li> </ul>	La rosuvasatina es la opción de tratamiento más costo-efectiva (particularmente, la formulación de 40 mg), excepto la atorvastatina de 10 mg.
Miller et al. (2005) (21).	Atorvastatina, pravastatina, rosuvasatina, simvastatina.	Pacientes con dislipidemia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Costo-efectividad.</li> <li>• Tercero pagador.</li> <li>• Horizonte: un año.</li> <li>• Beneficio monetario neto.</li> <li>• Desenlaces: reducción en LDL-C.</li> </ul>	La Rosuvasatina es costo-efectiva.
Mihaylova et al. (2006) (23).	Simvastatina 40 mg, placebo.	Pacientes entre los 40 y los 80 años, en diferentes grupos de riesgo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de base de datos de 20 536 pacientes (40-80 años) de UK.</li> <li>• Modelo de Markov.</li> <li>• Desenlaces: AVG, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ganados.</li> </ul>	La Simvastatina es costo-efectiva en muchos subgrupos.

Autor (año)	Intervenciones	Población	Métodos	Resultados
Wagner et al. (2009) (26).	Atorvastatina 80 mg, simvastatina 20 mg.	Pacientes con IAM.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECA prospectivo.</li> <li>• Perspectiva social.</li> <li>• Horizonte temporal: toda la vida.</li> <li>• Modelo de Markov.</li> <li>• Desenlaces: QALY.</li> </ul>	La opción de tratamiento con atorvastatina en altas dosis es costo-efectiva, en comparación con dosis estándar de simvastatina.

## 6. Medición y valoración de los desenlaces relevantes en salud para la evaluación económica

En la estimación de costos se partió de identificar y valorarlos eventos generadores de costos. Subsiguientemente se hizo la valoración de estos, según los lineamientos de la GM (1).

### 6.1. Información sobre consumo de recursos y costos

El análisis de costos de los tratamientos incluidos en la evaluación económica llevada a cabo implicó identificar los eventos generadores de costos asociados a cada una de las alternativas de tratamientos por comparar.

### 6.2. Fuentes del consumo de recursos y costos

### 6.3. Medicamentos

El valor monetario de los medicamentos fue consultado en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de 2012; sin embargo, esta base de datos presenta muchas inconsistencias, tales como grandes diferencias en los valores mínimos y máximos de un medicamento para una misma presentación, lo que puede generar problemas para interpretar los resultados. Adicionalmente, se encuentran otros problemas como la falta de clasificación según el sistema Anatómica, Terapéutica, Química (ATC, por sus siglas en inglés), así mismo, el error de este código se presenta en miles de productos en los reportes de mayoristas y la información de recobro (29).

Por lo anterior, lo referente a precios y descripción de las presentaciones se complementó con el Sistema Vademécum Med-Informática-Catálogo Farmacéutico Nacional (Sistema VMI-CFN), creado por el Observatorio del Medicamento. Esta fuente compila datos del SISMED, otras fuentes de información oficiales y datos consultados a grupos de interés del sector farmacéutico. Dado que ninguna de estas dos bases de datos es completa se usaron las dos.

### *Procedimientos*

Como fuente de costos para los procedimientos se emplearon las tarifas del Manual Tarifario del ISS-Acuerdo 256 de 2001, ajustadas al 35%, valor que fue sensibilizado al 25% y al 48%. Tales variaciones porcentuales y los valores para el análisis de sensibilidad se obtuvieron de un consenso informal conducido por el GDG de la Universidad Javeriana con prestadores de servicios de salud del país (30).

## Insumos

Como la información de insumos no se encuentra en ninguna fuente de información oficial, para identificar el costo del *stent* coronario (que no está incluido normalmente en los paquetes de contratación, y no hace parte del POS), el GDG recurrió a un consenso de expertos, el cual se basó en un muestreo de facturas.

### 6.3. Identificación de recursos

Para estimar la cantidad y la valoración de los mencionados recursos, se recurrió al consenso de expertos (grupos clínicos y asesores temáticos de la guía), y a consultar registros de facturas cobradas en la atención de pacientes admitidos a una institución hospitalaria de Bogotá por IAM, revascularización y ECV. Cabe aclarar que como la EE se hizo con la perspectiva del sistema de salud, consecuentemente, solo se tendrán en cuenta los costos médicos directos.

Inicialmente, se partió de definir un caso típico construido por un consenso informal de expertos del GDG, quienes concertaron los posibles tratamientos de las dosis recomendadas para cada medicamento en la fase de mantenimiento, los exámenes regulares que se les deben tomar a los pacientes según la estatina administrada y en cada uno de los desenlaces evaluados en la EE. Conjuntamente, y para identificar y medir los recursos por costear de la atención hospitalaria, se consultaron facturas de pacientes diagnosticados con alguno de los desenlaces analizados en una institución prestadora de servicios (IPS) de salud de Bogotá, un hospital universitario de alto nivel de complejidad. Se consideró que dicha institución era significativa y pertinente para ser consultada, pues atiende a pacientes con la patología en mención, remitidos de diferentes entidades promotoras de salud (EPS).

El siguiente paso fue determinar la distribución del uso de recursos y de las frecuencias de intervención; consecuentemente con ello, se seleccionaron los procedimientos que, dada la evidencia, son los que más se aplican a un paciente que presenta algún desenlace. Dichos datos fueron validados por un consenso de expertos.

### 6.4. Consumo de recursos

Los costos asociados al tratamiento de la dislipidemia con las estatinas evaluadas son similares, por cuanto sus perfiles de seguridad son similares. Los procedimientos paraclínicos, los medicamentos y las consultas para la fase de mantenimiento se resumen en la siguiente tabla:

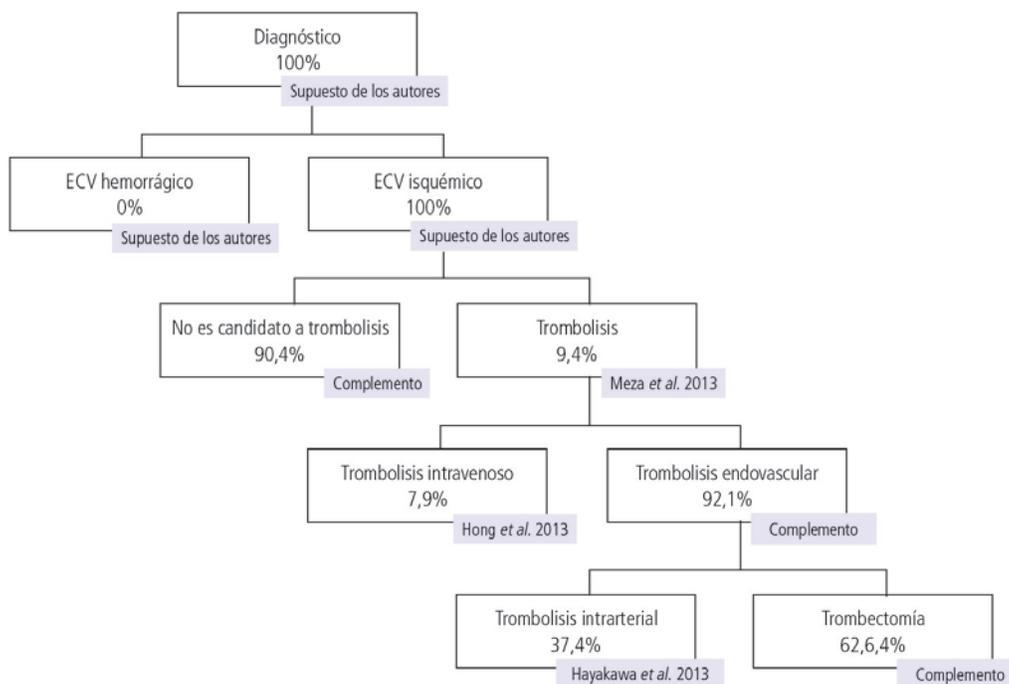
**Tabla 7. Consumo de recursos para la fase de mantenimiento del tratamiento**

Procedimientos	Cantidad anual con estatinas
Consulta de medicina general.	2
Glicemia.	1
Perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos).	1
Transaminasas	2
Función renal (creatinina y BUN).	El 10% de la población (de acuerdo con los factores de riesgo de base de los pacientes).

Adicionalmente, los desenlaces cardiovasculares o cerebrovasculares se calcularon con base en diagramas de atención ideal, definidos por un consenso informal de expertos, teniendo en cuenta las probabilidades de ocurrencia para cada posible desenlace halladas en la literatura científica, además de información obtenida en las facturas, como el número de días promedio de servicio, el uso de recursos, el promedio de consultas, la estancia y los medicamentos. Las dosis diarias promedio se computaron según la opinión de los expertos.

A continuación se detallan los esquemas diseñados en conjunto con las probabilidades empleadas:

**Figura 2. Diagrama de comportamiento del ECV**



Nota: Existen publicaciones sobre el riesgo del uso de las estatinas y la incidencia de eventos cerebrovasculares hemorrágicos; sin embargo, esto es controversial, por lo que se decidió utilizar la identificación, el consumo, la valoración de recursos y las probabilidades ya establecidas únicamente para el ECV isquémico.

Fuente: Hayakawa (31), Hong (32), Meza (33).

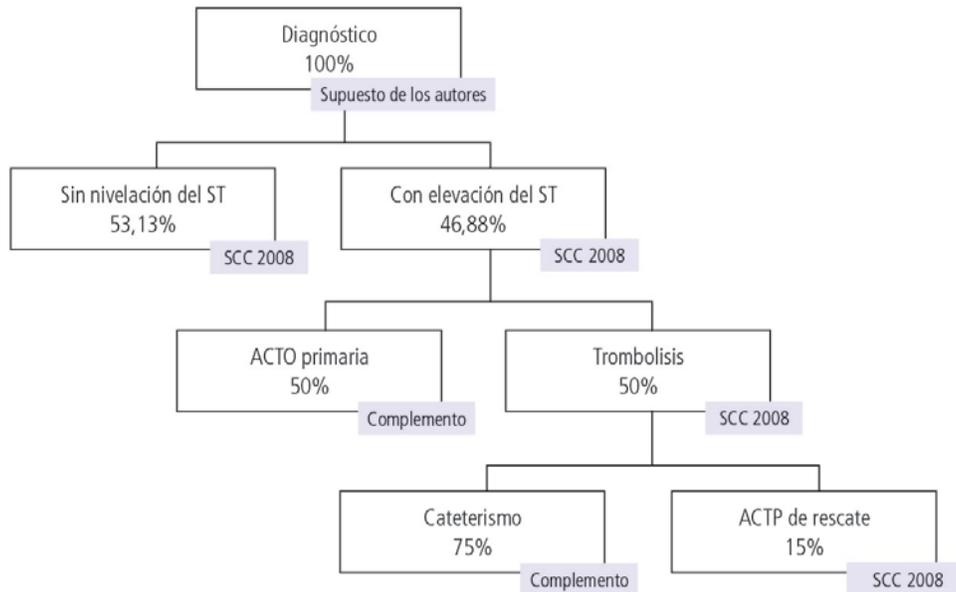
La Tabla 8 detalla los procedimientos e insumos que implica el ECV como desenlace, los cuales dependen de las probabilidades derivadas del diagrama:

**Tabla 8. Consumo de recursos para el desenlace de ECV**

<b>Ítems</b>	<b>Descripción</b>	<b>Cantidad</b>
Diagnóstico	<i>Glicemia</i>	1
	<i>TAC</i>	1,5
	<i>Cuadro Hemático</i>	1
	<i>Función renal (1)</i>	1
	<i>INR</i>	1
	<i>Perfil Lipídico</i>	1
	<i>Electrolitos</i>	1
	<i>IRM</i>	0,5
	<i>Sala de observación</i>	1
	<i>Consulta (neurología)</i>	1
Trombolisis	<i>UCI (días)</i>	2,5
	<i>Estancia en piso (días)</i>	7
	<i>Consulta especialista</i>	10
	<i>Ecotransoesofágico</i>	1
	<i>Doppler de cuello o Angiotac</i>	1
Trombolisis intravenosa	<i>Trombolisis IV</i>	1
Trombolisis intra arterial	<i>Trombolisis IA</i>	1
Trombectomía	<i>Trombectomía</i>	1

A continuación, se presenta la figura que contiene el diagrama de comportamiento para el desenlace de IAM:

**Figura 3. Diagrama de comportamiento del IAM.**



Fuente: Sociedad Colombiana de Cardiología (34,35).

Así mismo, en la Tabla 9 se listan los recursos que éste desenlace acarrea, que están sujetos a las probabilidades de

**Tabla 9. Consumo de recursos para el desenlace de IAM**

Ítems	Descripción	Cantidad
Diagnóstico	Consulta urgencias	1
	Cuadro hemático	1
	Troponina	1
	BUN	1
	Creatinina	1
	Glicemia	1
	Colesterol total	1
	Triglicéridos	1
	Colesterol HDL	1
	Sodio	1
	Potasio	1
	Tiempo de protrombina (TP)	1
	Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)	1
	Electrocardiograma	2
	Radiografía de tórax	1
Con elevación de ST	Trombolisis	1
	Stent	1

Ítems	Descripción	Cantidad
	<i>Inserción o implante de prótesis intracoronaria (stent) SOD</i>	1
Cateterismo	<i>Cateterismo</i>	1
ACTP de rescate	<i>ACTP de rescate</i>	1
ACTP primaria	Angioplastia dos vasos	1
Sin elevación de ST	<i>Stent</i>	1
	<i>Inserción o implante de prótesis intracoronaria (stent) SOD</i>	1
	<i>Cateterismo</i>	1
Manejo después de las 12 horas <sup>26</sup>	<i>UCI</i>	3
	<i>Manejo piso especializado</i>	2
	<i>Rehabilitación cardiaca</i>	5
	<i>Ecocardiograma</i>	1
	<i>Valoración nutrición</i>	1

## 6.5. Valoración del consumo de recursos

La estimación de costos de cada medicamento refleja el costo unitario ponderado de acuerdo con su participación en el mercado, independientemente de que sean medicamentos de patente o genéricos. Dada la perspectiva del estudio, únicamente se tuvieron en cuenta los precios consignados en el canal institucional; para los medicamentos con precios reportados en las circulares emitidas por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) se tomaron dichos valores como máximos. Todos los costos están expresados en pesos colombianos.

**Tabla 10. Costo unitario de las estatinas**

Medicamento	Unidad	Precio unitario (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)
Lovastatina	mg	5,4	1,0	10,0
Pravastatina	mg	64,5	5,0	140,3
Simvastatina	mg	45,7	4,1	181,5
Atorvastatina	mg	7,5	4,2	158,5
Rosuvastatina	mg	288,9	30,1	469,1

*Fuente:* SISMED – Sistema VMI-CFN. Precio ponderado Canal Institucional.

La Tabla 11 muestra los precios de algunos de los medicamentos empleados en pacientes con ECV, IAM o revascularización. No se emplearon en el modelo valores mínimos y máximos dado que en el análisis de sensibilidad se modificaron los costos globales de estos desenlaces, que se muestran más adelante (tabla 15).

<sup>26</sup> Transcurridas las doce horas, el tratamiento para todos los pacientes es el mismo.

**Tabla 11. Costo unitario de los medicamentos de los desenlaces**

Medicamento	Unidad	Precio unitario (\$)
Alteplasa	mg	67 854,6
Tenecteplasa	mg	69 896,4
Aspirina	mg	0,5
Clopidogrel	mg	32,9
Enoxaparina	mg	230,4
Metroprolol	mg	28,2

Fuente: SISMED- Sistema VMI-CFN. Precio ponderado por el canal institucional.

Por su parte, los valores de los procedimientos se consultaron en el manual tarifario del ISS 2001.

**Tabla 10. Costos unitarios de los procedimientos**

Procedimiento	ISS + 35% (\$)	Mín. (ISS + 25%) (\$)	Máx. (ISS + 48%) (\$)	Descripción
LDL	7445	6894	9162	CUPS 903 816
HDL	7445	6894	9162	CUPS 903 815
Triglicéridos	6980	6463	7652	CUPS 903868
Colesterol total	5960	5519	6534	CUPS 903 819
BUN	4948	4581	5424	CUPS 903 856
Creatinina	4178	3906	4625	CUPS 903 856
Glicemia	4219	3906	4625	CUPS 903 840
Transaminasas	6116	5662	6704	Promedio entre CUPS: 903 866; 903 867
Consulta	11 819	10 944	12 957	CUPS 8903 02
Rehabilitación de IAM	830 513	768 994	910 489	CUPS C40 567
Cateterismo	989 445	916 153	1 084 725	Promedio entre CUPS: 372 101, 372 200, 372 300, 372 301, 372 400, 372 401, 876 121, 876 122, C40 553, C40555, C40 556, C40 568
Inserción o implante de prótesis intracoronaria ( <i>stent</i> ) SOD	147 609	136 675	161 823	CUPS 360 600
Trombolizar	1 157 453	1 071 716	1 268 911	Promedio entre CUPS: 380 110; 380 210; 380 602; 380 702; 380 810; 380 910
ACTP primaria (angioplastia dos vasos)	632 617	585 756	693 535	Promedio entre CUPS: 360 101; 360 102
Sodio	8046	7450	8046	CUPS 903 864
Potasio	11 300	10 463	12 388	CUPS 903 859

Procedimiento	ISS + 35% (\$)	Mín. (ISS + 25%) (\$)	Máx. (ISS + 48%) (\$)	Descripción
Tiempo de protrombina (TP)	10 145	9394	11 122	CUPS 902 045
Tiempo parcial de tromboplastina (TPT)	12 670	11 731	13 890	CUPS 902 049
Electrocardiograma	18 407	17 044	20 180	CUPS 895 101
Radiografía de tórax	27 891	25 825	30 577	CUPS 871 121
Cuadro hemático	14 870	13 769	16 302	CUPS 902 210
Troponina	52 974	49 050	58 075	CUPS 903 439
Manejo piso especializado	20 378	18 869	22 341	CUPS 890 602
Rehabilitación cardíaca	26 109	24 175	28 623	CUPS 933 600
Terapia física	10 510	9731	11 522	CUPS 931 000
Ecocardiograma	198 993	184 253	218 156	Promedio entre CUPS: 881 233; 881 234
Valoración nutrición	7398	6850	8110	CUPS 890 306
Valoración de cirugía cardiovascular	16 889	15 638	18 515	CUPS 890 302
Valoración de anestesia	16 889	15 638	18 515	CUPS 890 811
UCI	527 695	488 606	578 510	CUPS S12 103; S12 203
Piso	84 526	78 265	92 666	Promedio entre CUPS S11 101; S11 102; S11 103; S11 104; S11 201; S11 202; S11 203; S11 204; S11 301; S11 302; S11 303; S11 304
Revascularización cardíaca	904 399	837 406	991 489	Promedio entre CUPS: 362 300; 362 100; 362 200; 363 200
Anastomosis	811 530	751 417	889 677	Promedio entre CUPS 361 100; 361 200; 361 300; 361 400; 361 501; 361 701
TAC	131 011	121 306	143 627	CUPS 879 111
INR	26 312	24 363	28 845	CUPS 902 045; 902 010
Calcio	44 138	40 869	48 389	CUPS 903 604
Cloruro	3875	3588	4248	CUPS 903 813
Magnesio	10 071	9325	11 041	CUPS 903 854
Fósforo	5265	4875	5772	CUPS 903 835
Consulta de medicina especializada	16 889	15 638	18 515	CUPS 890 202
Sala de observación	39 708	36 766	43 531	Promedio entre CUPS: S20 001; S20 101; S20 201
Trombolisis IV	512 451	474 492	561 798	Promedio entre CUPS: 378 485; 380 910
Trombectomía	154 305	142 875	169 164	Promedio entre CUPS: 380 301; 380 302
Trombolisis IA	393 046	363 931	430 895	Promedio entre CUPS: 380 602; 380 810
Ecotransoesofágico	283 986	262 950	311 333	CUPS 881 235

Procedimiento	ISS + 35% (\$)	Mín. (ISS + 25%) (\$)	Máx. (ISS + 48%) (\$)	Descripción
Doppler de cuello o angiotac	108 373	100 345	118 808	CUPS 882 111; 882 112
Arteriografía	872 853	808 198	956 906	CUPS C40 701

Adicionalmente, como en ninguna fuente oficial se encontró el valor del *stent* reportado, se tomó el valor suministrado por los expertos, como lo detalla la tabla 13:

**Tabla 11. Costo estimado del stent**

Insumo	Valor empleado	Descripción
<i>Stent</i>	\$ 2.700.000	Valor consultado a expertos y tomado de facturas. (Sentencia T257/07, Corte Constitucional).

En lo concerniente a los efectos colaterales, se tuvo en cuenta la diabetes, por su frecuencia, su cronicidad y su impacto social y económico. Se empleó el costo enunciado por Tamayo (36), ajustado a 2012, con base en el índice de precios al consumidor (IPC) y la tasa de cambio de 2012 (1 USD = 2087,42 COP).

**Tabla 12. Costo anual de la diabetes**

Costo a 2000 en US\$	Tasa de cambio para 2000	Conversión a 2000	IPC para 2000	IPC para 2012	Costo a precios de 2012
\$422	\$ 2087,42	\$ 880 891	61,99	111,82	\$ 1 588 986

*Fuente:* cálculo de los autores a partir de información consultada en el Banco de la República y el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).

Finalmente, el costo de los desenlaces se resume en:

**Tabla 135. Costo agrupado de los desenlaces**

Desenlace	Valor (\$)	Mínimo (\$)	Máximo (\$)
ECV	5 605 191	4 965 011	6 304 107
IAM	9 152 054	8 217 451	9 852 266
Revascularización	5 890 008	5 448 208	6 529 013
Rehabilitación ECV	346 221	335 076	386 343
Rehabilitación IAM	830 513	768 994	910 489

## 6.6. Información sobre la efectividad y la seguridad de los medicamentos

Las probabilidades de adherencia, los desenlaces y el desarrollo de algún efecto adverso al medicamento se extrajeron de la literatura, de metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y ensayos clínicos controlados.

**Tabla 146. Información sobre probabilidades y efectividades**

Dato	Valor	Fuente
Probabilidad de presentar desenlace (grupo terapia moderada).	0,96%	Suma de probabilidades reportadas en Tonelli <i>et al.</i> 2011(37) y Taylor <i>et al.</i> 2013 (38).
Probabilidad de presentar ECV como desenlace (grupo terapia moderada).	25,6%	Tonelli <i>et al.</i> 2011 (37).
Probabilidad de presentar IAM como desenlace (grupo terapia moderada).	28,2%	Tonelli <i>et al.</i> 2011 (37).
Probabilidad de presentar revascularización como desenlace (grupo terapia moderada).	46,2%	Taylor <i>et al.</i> 2013 (38).
Probabilidad de presentar desenlace (grupo terapia intensiva).	6%	Suma de probabilidades reportadas en el Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia 2013 (39) y Taylor <i>et al.</i> 2013 (38).
Probabilidad de presentar ECV, dado que presenta desenlace (grupo terapia intensiva).	25%	Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia 2013 (39).
Probabilidad de presentar IAM, dado que presenta desenlace (grupo terapia intensiva).	51,7%	Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia 2013 (39).
Probabilidad de revascularización, dado que presenta desenlace (grupo terapia intensiva).	23,3%	Taylor <i>et al.</i> 2013 (38).
La probabilidad de muerte (promedio, grupo placebo) depende de la edad.	4,4%	Ray <i>et al.</i> 2010 (40).
OR de presentar ECV con atorvastatina.	0,74	Naci <i>et al.</i> 2013c (41).
OR de presentar ECV con rosuvastatina.	0,46	Naci <i>et al.</i> 2013c (41).
RR de presentar ECV con simvastatina.	0,75	Naci <i>et al.</i> 2013 (42).
OR de presentar ECV con pravastatina.	0,77	Naci <i>et al.</i> 2013c (41).
OR de presentar ECV con lovastatina.	0,62	Naci <i>et al.</i> 2013c (41).
OR de presentar un IAM con atorvastatina.	0,66	Naci <i>et al.</i> 2013c (41).
OR de presentar un IAM con rosuvastatina.	0,46	Naci <i>et al.</i> 2013c (41).
HR de presentar un IAM con simvastatina.	0,96	de Lemos <i>et al.</i> 2004 (43).
OR de presentar un IAM con lovastatina.	0,62	Naci <i>et al.</i> 2013c (41).
OR de presentar un IAM con pravastatina.	0,77	Naci <i>et al.</i> 2013c (41).
HR de revascularización con atorvastatina.	0,55	Amarenco <i>et al.</i> 2006 (44).
HR de revascularización con rosuvastatina.	0,54	Ridker <i>et al.</i> 2008 (45).
HR de revascularización con simvastatina.	0,93	de Lemos <i>et al.</i> 2004 (43).
RR de revascularización con lovastatina.	0,76	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators 2005 (46).
HR de revascularización con pravastatina.	0,6	Nakamura <i>et al.</i> 2006 (47).
OR de abandonar con atorvastatina.	1,18	Naci H. 2013 (48).
OR de abandonar con lovastatina.	0,91	Naci H. 2013 (48).
OR de abandonar con pravastatina.	0,81	Naci H. 2013 (48).
OR de abandonar con simvastatina.	0,89	Naci H. 2013 (48).

Dato	Valor	Fuente
OR de abandonar con rosuvastatina.	1,14	Naci H. 2013 (48).
OR de mortalidad con atorvastatina.	0,91	Naci <i>et al.</i> 2013 (41).
OR de mortalidad con rosuvastatina.	0,8	Naci <i>et al.</i> 2013 (41).
RR de mortalidad con simvastatina.	0,87	Heart Protection Study Collaborative Group 2005 (49).
OR de mortalidad con pravastatina.	0,94	Naci <i>et al.</i> 2013 (41).
OR de mortalidad con lovastatina.	0,95*	Naci <i>et al.</i> 2013 (41).
OR de diabetes con atorvastatina.	1,17	Naci H. 2013 (48).
OR de diabetes con lovastatina.	0,98	Naci H. 2013 (48).
OR de diabetes con pravastatina.	1,16	Naci H. 2013 (48).
OR de diabetes con simvastatina.	1,1	Naci H. 2013 (48).
OR de diabetes con rosuvastatina	1,16	Naci H. 2013 (48).
Probabilidad de desarrollar diabetes en el grupo control.	0,62*	Sever <i>et al.</i> 2003 (50), Bones <i>et al.</i> 2007 (51), Sattar <i>et al.</i> 2010 (52), Chan <i>et al.</i> 2010 (53), Glynn <i>et al.</i> 2010 (54), Koenig & Ridker 2011 (55), Albert <i>et al.</i> 2011 (56), Mora <i>et al.</i> 2010 (57), Collins <i>et al.</i> 2003 (58).
Probabilidad de abandono con atorvastatina.	11,74%*	Binbrek <i>et al.</i> 2006 (59), Mohler <i>et al.</i> 2003 (60), Cannon <i>et al.</i> 2004 (61), Deedwania <i>et al.</i> 2007 (62), Nissen <i>et al.</i> 2004 (63), Pedersen <i>et al.</i> 2005 (64), Koren <i>et al.</i> 2004 (65), Fassett <i>et al.</i> 2010 (66), Knopp <i>et al.</i> 2006 (67), Amarenco <i>et al.</i> 2006 (44), Wanner 2005 (68).
Probabilidad de abandono con rosuvastatina.	6,08%*	Binbrek <i>et al.</i> 2006 (59), Chan <i>et al.</i> 2010 (53), Crouse <i>et al.</i> 2007 (69), GISSI-HF investigators 2008 (70).
Probabilidad de abandono con simvastatina.	8,11%*	Ballantyne <i>et al.</i> 2003 (71), MRC/BHF 1999, de Lemos <i>et al.</i> 2004, Pedersen <i>et al.</i> 2005 (64), Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group 2010 (73).
Probabilidad de abandono con lovastatina.	18,06%*	Davidson <i>et al.</i> 2003 (74), Gentile <i>et al.</i> 2000 (75), Andrews <i>et al.</i> 2001 (76).
Probabilidad de abandono con pravastatina.	9,44%*	Sato <i>et al.</i> 2008 (77), Cannon <i>et al.</i> 2004 (61), Deedwania <i>et al.</i> 2007 (62), Nissen <i>et al.</i> 2004 (63), Shepherd <i>et al.</i> 2002(78), Asselbergs <i>et al.</i> 2004 (79), Mancina G. 2010 (80).
Probabilidad conjunta de abandono con cualquier estatina.	10,7%	Promedio a partir de: Binbrek <i>et al.</i> 2006 (59), Mohler <i>et al.</i> 2003 (60), Cannon <i>et al.</i> 2004 (61), Deedwania <i>et al.</i> 2007 (62), Nissen <i>et al.</i> 2004 (63), Pedersen <i>et al.</i> 2005 (64), Koren <i>et al.</i> 2004 (65), Fassett <i>et al.</i> 2010 (66), Knopp <i>et al.</i> 2006 (67), Amarenco <i>et al.</i> 2006 (44), Wanner <i>et al.</i> 2005 (68), Chan <i>et al.</i> 2010 (53), Crouse <i>et al.</i> 2007 (69), GISSI-HF investigators 2008 (70), Ballantyne <i>et al.</i> 2003 (71), MRC/BHF 1999, de Lemos <i>et al.</i> 2004, Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group 2010 (73), Davidson <i>et al.</i> 2003 (74), Gentile <i>et al.</i> 2000 (75), Andrews <i>et al.</i> 2001 (76), Sato <i>et al.</i> 2008 (77), Asselbergs <i>et al.</i> 2004 (79), Mancina G. 2010 (80).

\* Los datos reportados por cada uno de los estudios fueron anualizados y ponderados por número de participantes.

\* Se empleó el OR de efectos fijos.

Las tasas y las probabilidades reportadas en periodos diferentes del ciclo del modelo fueron transformadas con el fin de homogenizar su temporalidad.

La transformación consistió en:

$$p = 1 - e^{-rt},$$

$$r = -[\ln(1 - p)]/t,$$

Donde:

p = probabilidad

r = tasa

t = periodo (tiempo)

Adicionalmente, se ajustaron los riesgos con base en las probabilidades de presentar ECV, IAM o revascularización recalculando los intervalos de confianza y teniendo en cuenta la población expuesta y no expuesta, en el supuesto de que dichas poblaciones son iguales (81).

$$e^{\ln \pm \sqrt{\frac{(n1-x1)/x1}{n1} + \frac{(n2-x2)/x2}{n2}}}$$

Donde:

$n1 = población expuesta ; n2 = población no expuesta$

$x1 = población que presenta el desenlace; x2 = población que no presenta el desenlace$

Los resultados fueron los siguientes:

**Tabla 157. Información sobre probabilidades y efectividades**

RR ajustado para cualquier desenlace	Base	Mínimo	Máximo	Fuente
Atorvastatina (terapia moderada).	0,63	0,60	0,66	Cálculo de los autores, con base en: Tonelli <i>et al.</i> 2011 (37); Taylor <i>et al.</i> 2013 (38); Naci <i>et al.</i> 2013 (41); Amarenco <i>et al.</i> 2006 (44).
Rosuvastatina(terapia moderada).	0,61	0,57	0,65	Cálculo de los autores con base en: Tonelli <i>et al.</i> 2011 (37); Taylor <i>et al.</i> 2013 (38); Naci <i>et al.</i> 2013 (41); Ridker <i>et al.</i> 2008 (45).
Pravastatina.	0,71	0,70	0,73	Cálculo de los autores, con base en: Tonelli <i>et al.</i> 2011 (37); Taylor <i>et al.</i> 2013 (38); Naci <i>et al.</i> 2013 (42); Shepherd <i>et al.</i> 2002 (78); Nakamura

RR ajustado para cualquier desenlace	Base	Mínimo	Máximo	Fuente
				<i>et al.</i> 2006 (47).
Lovastatina.	0,70	0,66	0,74	Cálculo de los autores, con base en: Tonelli <i>et al.</i> 2011 (37); Taylor <i>et al.</i> 2013 (38); Naci <i>et al.</i> 2013 (42); Mills <i>et al.</i> 2008 (82); Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators 2005 (46).
Simvastatina.	0,89	0,87	0,91	Cálculo de los autores, con base en: Tonelli <i>et al.</i> 2011 (37); Taylor <i>et al.</i> 2013 (38); Naci <i>et al.</i> 2013 (42); de Lemos <i>et al.</i> 2004 (43).
Atorvastatina (terapia intensiva).	0,65	0,62	0,68	Cálculo de los autores, con base en: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia 2013 (39), Taylor <i>et al.</i> 2013 (38), Naci <i>et al.</i> 2013 (41); Amarenco <i>et al.</i> 2006 (44).
Rosuvastatina(terapia intensiva)	0,58	0,54	0,63	Cálculo de los autores, con base en: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia 2013 (39), Taylor <i>et al.</i> 2013 (38), Naci <i>et al.</i> 2013c (41); Ridker <i>et al.</i> 2008 (45).

## 6.7. Información sobre utilidades

Dado que para Colombia no se cuenta con información válida sobre las preferencias de la población general sobre los diferentes estados de salud considerados en esta guía, en el modelo las ponderaciones de utilidad fueron tomadas de los estudios más relevantes publicados en la literatura.

Se hizo una búsqueda en el registro Cost-Effectiveness Analysis Registry, del Center for the Evaluation of Value and Risk in Health del Institute for Clinical Research and Health Policy Studies (Tufts Medical Center). En dicho registro se hallaron doce artículos que reportan utilidades sobre los diferentes estados de salud evaluados en la pregunta económica de la guía. Estos se agruparon en dos subgrupos: por una parte, los que correspondían a los desenlaces relacionados con la enfermedad, y, por otra, los correspondientes a eventos adversos. La información se ponderó entre los diferentes estudios.

Como en Colombia no se tienen ponderaciones de utilidad para estados de salud, el GDG considera que los datos reportados en los estudios son los valores más aproximados a la población del país.

**Tabla 16. Información sobre probabilidades y efectividades**

Estado	Valor	Fuente
Asintomático.	1	Supuesto de los autores.
IAM.	0,8	Promedio entre Guerriero <i>et al.</i> 2012 (83), Gada <i>et al.</i> 2012 (84), You <i>et al.</i> 2012 (85) & Lee <i>et al.</i> 2012 (86).
ECV.	0,595	Promedio entre McCullagh <i>et al.</i> 2012 (87), Guerriero <i>et al.</i> 2012 (83), Gada <i>et al.</i> 2012 (84) & Athanasakis <i>et al.</i> 2012 (88).
Revascularización.	0,9085	Promedio entre Menown <i>et al.</i> 2010 (89), Rosen <i>et al.</i> 2010 (90), Wagner <i>et al.</i> 2009 (26) & Lindgreen <i>et al.</i> 2009 (91).
Abandono.	0,987	Cálculo de los autores a partir de Guerriero <i>et al.</i> 2012 (83), Gada <i>et al.</i> 2012 (84), You <i>et al.</i> 2012 (85), Lee <i>et al.</i> 2012 (86), Athanasakis <i>et al.</i> 2012 (88), Menown <i>et al.</i> 2010 (89), Rosen <i>et al.</i> 2010 (90), Wagner <i>et al.</i> 2009 (26), Lindgreen <i>et al.</i> 2009 (91), Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia 2013 (39) y Taylor <i>et al.</i> 2011 (38).
Diabetes.	0,755	Promedio entre Hoerger <i>et al.</i> 2012 (92) & García-Ruiz <i>et al.</i> 2012 (93).

## 7. Modelamiento

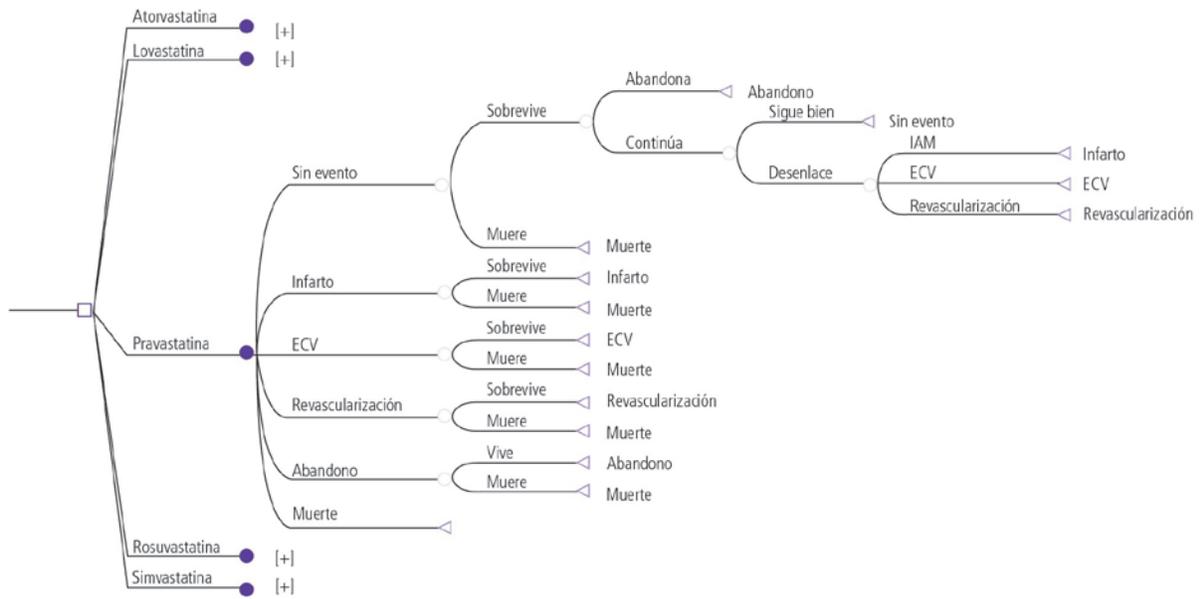
Se llevó a cabo un análisis de costo-efectividad con base en un modelo de Markov, creado para funcionar por ciclos anuales, y tomando en cuenta dos subgrupos de pacientes: *con indicación de terapia intensiva y terapia moderada con estatinas*. Este modelo compara las opciones de manejo farmacológico de la dislipidemia, que se hallan disponibles y son comúnmente usadas en Colombia. Sobre dicho modelo se definieron las razones de costo-efectividad esperadas con cada medicamento.

El modelo fue elaborado con base en la revisión de los modelos de análisis de decisión en la literatura, por parte del grupo de evaluación económica para la guía; además, fue discutido y validado por un por un consenso de expertos. Tal consenso, a su vez, se hizo con el fin de conocer la costo-efectividad relativa de los diferentes medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa para la fase de mantenimiento.

El modelo se programó en TreeAge®, e incorporó las estrategias por comparar y sus desenlaces. En él se incluyeron datos específicos para Colombia, los costos del tratamiento farmacológico y de su seguimiento, y los efectos adversos asociados a las estatinas, así como los costos de cada uno de los desenlaces y la participación de mercado de los medicamentos (para establecer los precios a través de un promedio ponderado).

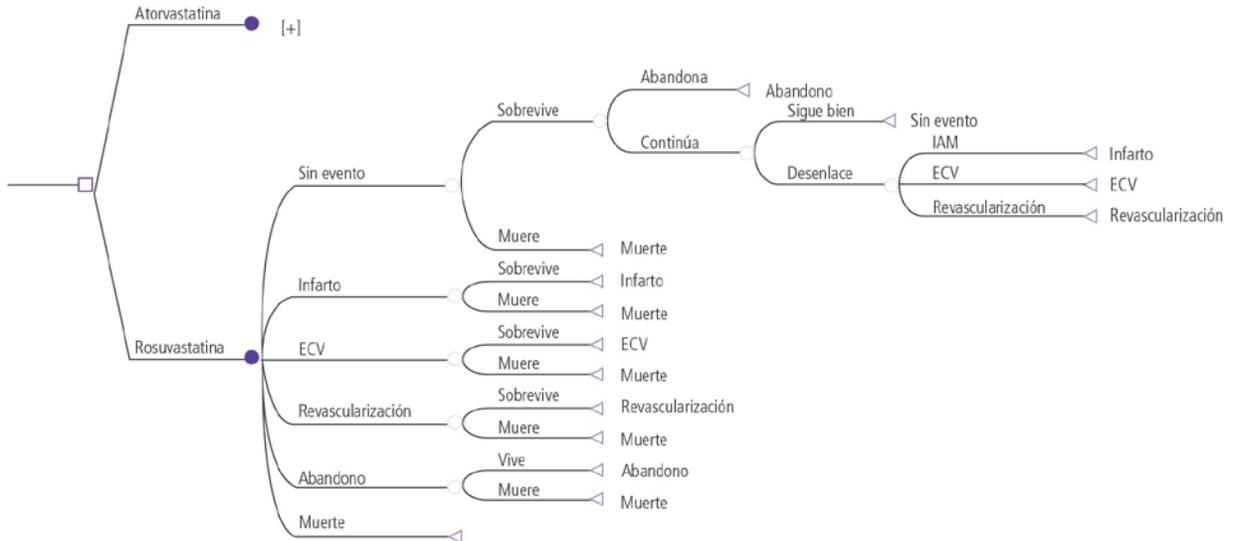
El modelo considera el curso completo de tratamiento para la etapa de mantenimiento. Cada alternativa trae consigo una probabilidad de sobrevivir; es posible, además, que quienes sobreviven desarrollen algún evento cardiovascular o cerebrovascular, lo cual puede llevarlos a cambiar de terapia con estatinas (si pertenecen al grupo poblacional de terapia moderada con estatinas) o a la muerte. Por otra parte, quienes no enfrentan complicaciones pueden seguir con la medicación, abandonar o morir. Adicionalmente, quienes han dejado de tomarse el medicamento pueden mantenerse en ese estado o fallecer.

**Figura 4. Modelo para pacientes en terapia moderada con estatinas**



Fuente: Elaborado por el equipo económico para la GPC.

**Figura 5. Modelo para pacientes en terapia intensiva con estatinas**



## 7.1. Supuestos del modelo

Los siguientes son los supuestos del modelo de EE:

- Las utilidades extraídas de la literatura son las más aproximadas a la población colombiana.
- No existen combinaciones entre los desenlaces.
- El desenlace de revascularización se entiende como revascularización programada, y no, de rescate.
- Las estatinas no se combinan con ningún otro fármaco.

## 7.2. Variabilidad e incertidumbre

Ya que la variabilidad y la incertidumbre se hallan presentes tanto en la efectividad como en los costos de cada una de las alternativas, y siguiendo las recomendaciones de la GM (1), se hicieron análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos (con modelación de Monte Carlo y curvas de aceptabilidad) para comprobar si la variabilidad y la incertidumbre de los parámetros pueden modificar las conclusiones de estudio.

## 8. Resultados

Los resultados se van a presentar por separado para los dos subgrupos: pacientes que reciben terapia moderada, y pacientes que reciben terapia intensiva con estatinas.

### 8.1. Análisis de costos

Existe una gran variabilidad en el costo del tratamiento con estatinas de alrededor de nueve millones de pesos; ello se debe, principalmente, a la alta variación en el precio de los medicamentos. Se calcula que el tratamiento promedio con estatinas para un paciente con dislipidemia en 5 años, sin ponderación alguna por frecuencia de uso, sería de \$3 472 733; en 10 años, de \$5 196 668, y para la expectativa de vida, de \$6 569 939.

A continuación se muestran los costos de las alternativas de tratamiento para los diversos horizontes temporales del estudio:

**Tabla 179. Costo del tratamiento con terapia moderada con estatinas**

Estrategia	Costo 5 años (\$)	Costo 10 años (\$)	Costo expectativa de vida (\$)
Lovastatina	851 375	1 527 146	2 352 052
Atorvastatina	956 087	1 634 705	2 407 080
Simvastatina	1 794 824	2 922 835	4 089 254
Pravastatina	3 702 185	5 674 884	7 284 110
Rosuvastatina	10 059 192	14 223 770	16 717 200

**Tabla 18. Costo del tratamiento con terapia intensiva con estatinas**

Estrategia	Costo 5 años (\$)	Costo 10 años (\$)	Costo expectativa de vida (\$)
Atorvastatina	2 816 154	4 975 649	7 537 354
Rosuvastatina	11 534 422	16 587 240	20 444 239

### 8.2. Análisis de costo-efectividad

#### *Terapia moderada con estatinas*

El modelo de Markov arrojó para el caso de referencia, con un horizonte temporal a 5 años, que la rosuvastatina es la que más ganancia tiene en QALY (4,2417) a un costo de \$10 millones, seguida por la simvastatina, la atorvastatina, la lovastatina y la pravastatina (esta última resulta una estrategia dominada).

**Tabla 21. Efectividad y costo por paciente, obtenidos en el análisis del caso de referencia para el tratamiento de la dislipidemia con terapia moderada con estatinas (5 años)**

Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental (\$)
Lovastatina	851 375		4,202		20 2612	
Atorvastatina	956 087	104 712	4,213	0,011	226 937	9 519 273
Simvastatina	1 794 824	838 737	4,2206	0,0076	425 253	110 360 132
Pravastatina	3 702 185	1 907 361	4,2046	-0,016	880 508	Dominada
Rosuvastatina	10 059 192	6 357 007	4,2417	0,0371	2 371 500	171 347 898

En los pacientes pertenecientes al grupo de terapia moderada con estatinas, la razón de costo-efectividad incremental de la atorvastatina no alcanza a superar 3 veces el Producto Interno Bruto (PIB) per cápita de 2012 (\$42 863 415) (94). En el sistema de salud colombiano, la atorvastatina se identifica, entonces, como la estrategia costo-efectiva para el tratamiento de la dislipidemia con predominio de la hipercolesterolemia, pues cada AVG ajustado por calidad costaría \$ 9 519 273 al comparar la atorvastatina con la lovastatina. Aunque la rosuvastatina puede tener una mayor ganancia en QALY, su razón de costo-efectividad incremental con respecto a la atorvastatina (de \$ 348.777.969) supera el umbral, y equivale a más de 22 veces el PIB per cápita colombiano de 2012.

Con un horizonte temporal a 10 años, el análisis asegura que, al igual que en el horizonte temporal de 5 años, la rosuvastatina es la que más QALY brinda (4,2417); sin embargo, su costo ronda los \$14 millones, lo que lleva a que su razón de costo-efectividad incremental respecto a la simvastatina sea de \$383.082.542, y respecto a la atorvastatina, de \$482.339.655; ambas cifras sitúan la rosuvastatina por encima del umbral. En todo caso, la relación entre los fármacos evaluados se mantiene.

A continuación se detallan los resultados para 10 años del tratamiento de la dislipidemia en terapia moderada con estatinas.

**Tabla 22. Efectividad y costo por paciente, obtenidos en el análisis del caso de referencia para el tratamiento de la dislipidemia con terapia moderada con estatinas (10 años)**

Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental (\$)
Lovastatina.	1 527 146		4,202		363 433	
Atorvastatina	1 634 705	107 559	4,213	0,011	38 8014	9 778 091
Simvastatina.	2 922 835	1 288 130	4,2206	0,0076	69 2516	169 490 789
Pravastatina.	5 674 884	2752049	4,2046	-0,016	1349685	Dominada
Rosuvastatina.	14 223 770	8 548 886	4,2417	0,0371	33 53318	230 428 194

Para este horizonte temporal y esta población, se encontró que para la atorvastatina la razón de costo-efectividad incremental es inferior a la disponibilidad para pagar por parte del sistema, al ser \$ 9 778 091 por QALY adicional respecto a la lovastatina.

Finalmente, y acorde con la tendencia observada en los horizontes temporales de 5 y 10 años, los valores obtenidos para el horizonte temporal correspondiente a la expectativa de vida indican que la rosuvastatina es la estatina de mayor efectividad (10,7140 QALY), a un costo superior a los \$16 millones.

**Tabla 19. Efectividad y costo por paciente obtenidos en el análisis de caso de referencia para el tratamiento de la dislipidemia con terapia moderada con estatinas (expectativa de vida)**

Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental (\$)
Lovastatina	2 352 052		4,202		559 746	
Atorvastatina	2 407 080	55 028	4,213	0,011	571 346	5 002 545
Simvastatina	4 089 254	1 682 174	4,2206	0,0076	968 880	221 338 684
Pravastatina	7 284 110	3 194 856	4,2046	-0,016	1 732 414	Dominada
Rosuvastatina	16 717 200	9 433 090	4,2417	0,0371	3 941 156	254 261 186

Si bien la atorvastatina se mantiene como la estrategia más costo-efectiva, con \$1 millón por QALY ganado, para este horizonte temporal se presenta una estrategia costo-efectiva más: la simvastatina, que requiere \$221 millones por QALY adicional respecto a la atorvastatina.

Según los resultados presentados en la tabla 22 y en la tabla 23, se puede determinar que para el tratamiento con terapia moderada la pravastatina no es una estrategia costo-efectiva, y que el uso de la rosuvastatina produce mayores QALY respecto a las otras estrategias, si bien es la estatina más costosa, y está por encima del umbral de la disponibilidad para pagar.

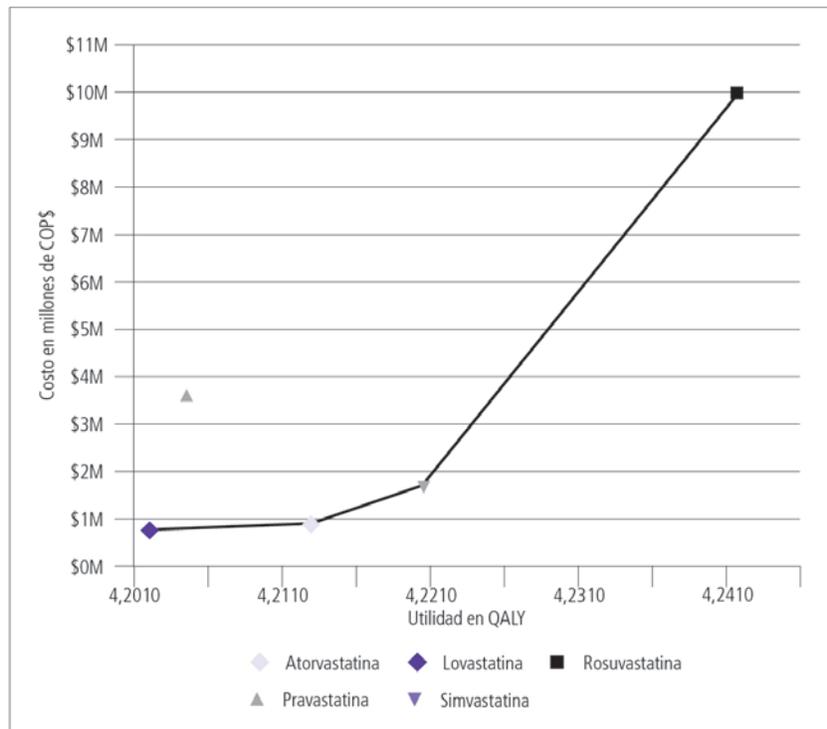
Por otro lado, la lovastatina y la atorvastatina mostraron costos asociados muy similares; sin embargo, la diferencia en efectividades favorece a la atorvastatina, que es la alternativa con la cual se obtiene una mayor cantidad de QALY.

Al hacer un análisis de umbral para la rosuvastatina para alcanzar el umbral establecido, por ser la más efectiva, el costo por mes de tratamiento tendría que ser reducido del valor actual de \$264 389 a \$43 398 en el horizonte de 5 años (una reducción del 84%); a \$79 319, en el de 10 años (reducción del 70%), y a \$113 354 en el horizonte de toda la vida (reducción del 57%).

La figura 6 muestra el plano de costo-efectividad de los medicamentos analizados; además de ello, se trazó la frontera eficiente, compuesta por los medicamentos que tienen menores costos para un nivel de utilidad dado. Allí se observa cómo la única opción dominada es la pravastatina.

**Figura 6. Frontera eficiente del análisis de costo-utilidad.**

**Horizonte temporal: 5 años**



A continuación se detallan los resultados para 5 y 10 años, de los otros desenlaces, expresados por cada 1000 personas, con terapia moderada con estatinas:

**Tabla 204. Desenlaces obtenidos por cada 1000 pacientes tratados en el análisis del caso de referencia para el tratamiento con terapia moderada con estatinas (5 años)**

Medicamentos	Muertes	Desenlaces*	ECV	IAM	Revascularizaciones	Abandonos
Atorvastatina	117	138	5	5	11	457
Lovastatina	120	146	6	7	13	371
Pravastatina	119	145	6	7	13	337
Rosuvastatina	107	128	5	5	11	449
Simvastatina	112	144	8	8	16	365

\* agrupa muertes, ECV, IAM o revascularización.

**Tabla 21. Desenlaces obtenidos en el análisis del caso de referencia para el tratamiento de la dislipidemia con terapia moderada con estatinas (10 años)**

Medicamentos	Muerte	Desenlaces*	ECV	IAM	Revascularizaciones	Abandonos
Atorvastatina	280	315	7	8	20	651
Lovastatina	285	326	9	10	22	554
Pravastatina	283	325	9	10	23	514
Rosuvastatina	264	299	7	8	20	647
Simvastatina	272	323	11	13	27	548

\* agrupa muertes, ECV, IAM o revascularización.

Analizando los desenlaces mencionados, la lovastatina es la estatina que mostró una mayor asociación con muertes o desenlaces cardiovasculares o cerebrovasculares. Ello permite concluir que, pese a no ser una estrategia dominada en el análisis de RCEI, una vez se evalúan otras medidas de efectividad no se muestra al menos tan efectiva como la atorvastatina.

#### **Terapia intensiva con estatinas**

Teniendo en cuenta que para el análisis de terapia intensiva con estatinas, a medida que cambia el horizonte temporal del modelo no se evidencian cambios significativos en la relación de costo-efectividad incremental entre cada una de las estatinas para los pacientes en el grupo de terapia intensiva con estatinas, se modeló únicamente con un horizonte temporal de cinco años y diez años, donde se espera englobar la tendencia y los resultados de costo-efectividad del tratamiento con terapia intensiva.

Para el caso de referencia, con un horizonte temporal a 5 años, la rosuvastatina se asocia a una ganancia en QALY de 0,03, con una diferencia en costos de \$8 millones, lo que equivale a una razón de costo-efectividad incremental de casi \$300 millones.

**Tabla 22. Efectividad y costo por paciente respecto a la atorvastatina, obtenidos en el análisis del caso de referencia para el tratamiento de la dislipidemia con terapia intensiva con estatinas (5 años)**

Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efectividad	Efectividad incremental	C/E (\$)	Razón de C/E incremental (\$)
Atorvastatina.	2 816 154		4,1479		678 935	
Rosuvastatina.	11 534 422	8 718 268	4,1776	0,0297	2 761 016	293 544 377

Del mismo modo, para el escenario del horizonte temporal a 10 años se observa que la rosuvastatina incrementa los QALY en 0,08 a una diferencia de costos de casi \$12 millones, y una razón de costo-efectividad incremental de \$140 millones.

**Tabla 237. Efectividad y costo por paciente obtenidos en el análisis del caso de referencia para el tratamiento de la dislipidemia con terapia intensiva con estatinas (10 años)**

Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Efectividad	Efectividad incremental	C/E (\$)	Razón de C/E incremental (\$)
Atorvastatina.	4 975 649		7,0662		704 148	
Rosuvastatina.	16 587 240	11 611 591	7,149	0,0828	2 320 218	140 236 606

Para el caso de referencia, con horizontes temporales a 5 años y 10 años, se puede advertir que la rosuvastatina no es una estrategia costo-efectiva, pues por cada QALY adicional que genera le cuesta al sistema \$140 millones.

Paralelamente, se revisaron los abandonos, las muertes y los desenlaces cardiovasculares o cerebrovasculares asociados al tratamiento farmacológico con terapia intensiva con estatinas:

**Tabla 24. Desenlaces obtenidos por cada 1000 pacientes tratados en el análisis del caso de referencia para el tratamiento con terapia intensiva con estatinas (5 años)**

Medicamentos	Muerte	Desenlaces*	ECV	IAM	Revascularización	Abandonos
Atorvastatina.	117	244	58	28	41	434
Rosuvastatina.	106	231	57	28	40	426

\* agrupa muertes, ECV, IAM o revascularización.

**Tabla 259. Desenlaces obtenidos por cada 1000 pacientes tratados en el análisis del caso de referencia para el tratamiento con terapia intensiva con estatinas (10 años)**

Medicamentos	Muerte	Desenlaces*	ECV	IAM	Revascularización	Abandonos
Atorvastatina	279	478	38	79	82	279
Rosuvastatina	263	462	38	79	82	263

\* agrupa muertes, ECV, IAM o revascularización.

En lo referente a los otros desenlaces de interés, se observa la misma relación entre las estatinas estudiadas, pues el tratamiento con rosuvastatina está asociado a una mayor efectividad (menos desenlaces asociados a la mortalidad y eventos cardiovasculares o cerebrovasculares) que la atorvastatina.

Con tales datos se puede calcular el costo por muerte evitada con rosuvastatina, comparada con atorvastatina, que sería de \$792 569 818 por muerte evitada en 5 años, y de \$725 724 438 por muerte evitada en 10 años. Si se agrupan los desenlaces, el costo por desenlace evitado a 5 años sería de \$670 635 231, y a 10 años, de \$72 5724 438.

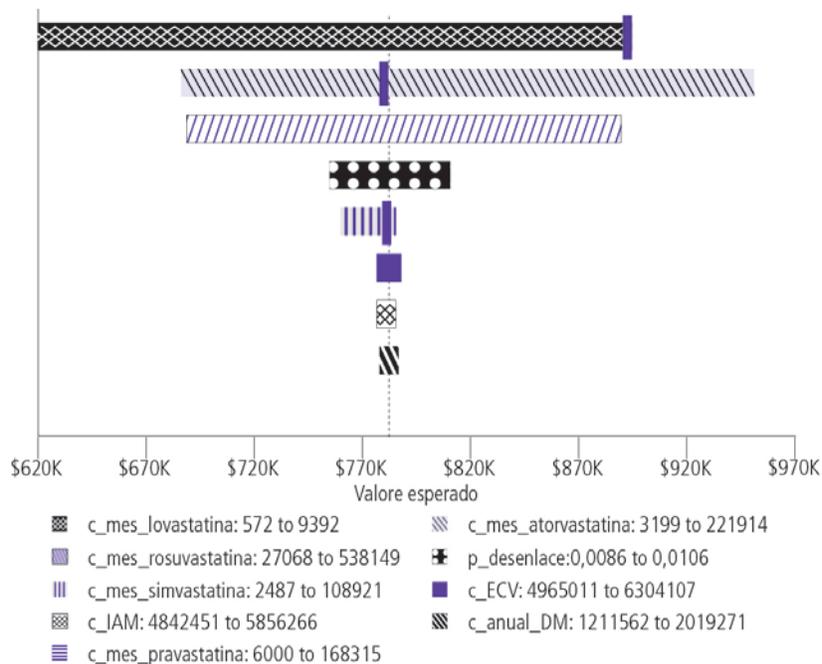
### 8.3. Análisis de sensibilidad determinístico

Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados en las variables donde se tiene incertidumbre o variabilidad de los parámetros.

La razón de costo-efectividad no se comporta de manera estable ante cambios sobre las variables empleadas en el modelo. Para establecer la sensibilidad frente a cada uno de los parámetros, se hicieron los cálculos empleando intervalos amplios para cada uno, y manteniendo todos los demás constantes. Así se obtuvieron como resultado los límites inferior y superior del intervalo en el que se encontrará la razón de costo-efectividad incremental.

Dicho procedimiento se llevó a cabo permitiendo los valores mínimos y máximos reportados en la literatura en el caso de las probabilidades utilizadas en el modelo. Para los costos se emplearon los valores mínimos y máximos posibles, según los precios registrados en el VMI-CFN, las circulares de la CNPMD y las tarifas ISS 2001.

Figura 7. Diagrama de tornado para los costos. Horizonte temporal: 5 años



El resultado del uso de los valores extremos en cada parámetro mostró, en el diagrama de tornado para costos (figura 7), cómo las variables de mayor peso en el modelo son los costos mensuales de la lovastatina, la atorvastatina y la simvastatina. Las demás variables tienen un impacto menor sobre los resultados; tanto, que ninguna de ellas es una variable crítica.

#### 8.4. Análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad probabilístico se efectuó para permitir la variación en las probabilidades, las efectividades y los costos asociados a cada alternativa, y así mejorar la calidad de la información sobre la costo-efectividad de las estatinas.

El análisis utilizó el método de simulación de Monte Carlo de primer orden; en este se asignaron distribuciones para cada una de las variables incluidas: en relación con los costos, se supuso una distribución gamma de los costos de los desenlaces de ECV, IAM y revascularización. Para otros costos (laboratorios, consultas, procedimientos) se empleó una distribución uniforme. Los parámetros para construir las distribuciones se obtuvieron a partir de las facturas consultadas, cuya desviación estándar para cada desenlace es:

**Tabla 30. Desviaciones estándar de los desenlaces cardiovasculares o cerebrovasculares**

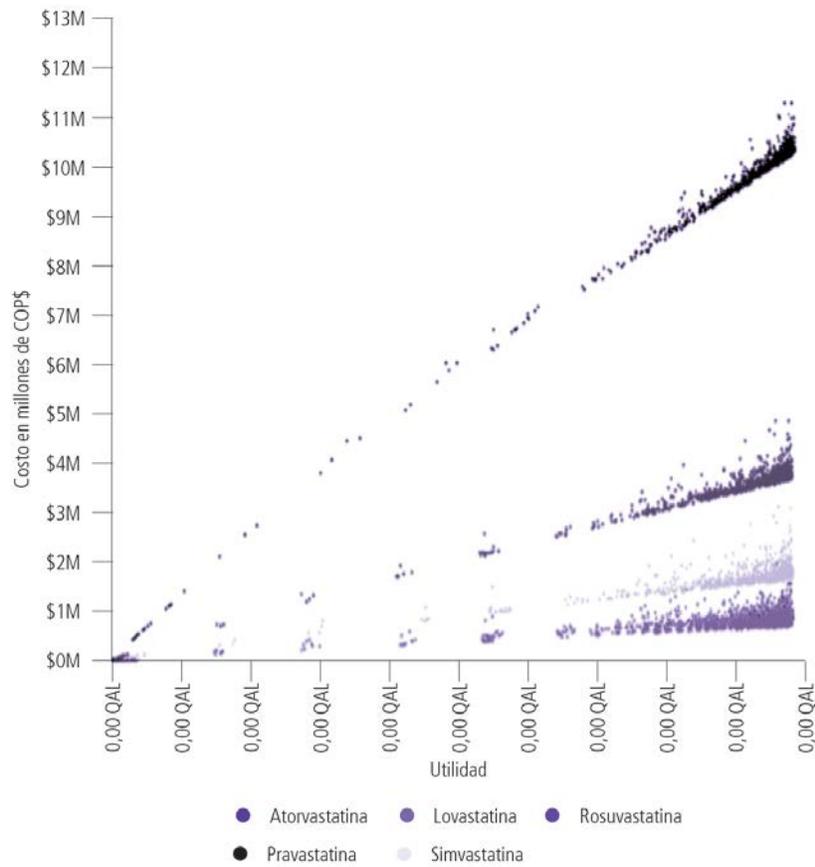
Desenlaces	Desviación estándar (\$)
ECV	11 586 208
IAM	3 503 982
Revascularización	8 133 862

Para las utilidades se empleó una distribución tipo beta, dada su distribución asimétrica y sus valores continuos entre cero y uno. Para las probabilidades se usaron distribuciones uniformes, tomando como base los respectivos intervalos de confianza. Para los precios provenientes del manual tarifario se utilizó una distribución lineal; se consideró una tarifa mínima del ISS 2001 + 25% y una tarifa máxima del ISS 2001+ 48%.

La simulación asignó valores aleatorios de forma simultánea a todas las variables incluidas en el modelo. En total se hicieron 1000 simulaciones aplicando de manera aleatoria los valores de la distribución para cada variable.

A continuación, la figura 8 presenta el resultado de las simulaciones:

Figura 8. Gráfico de dispersión



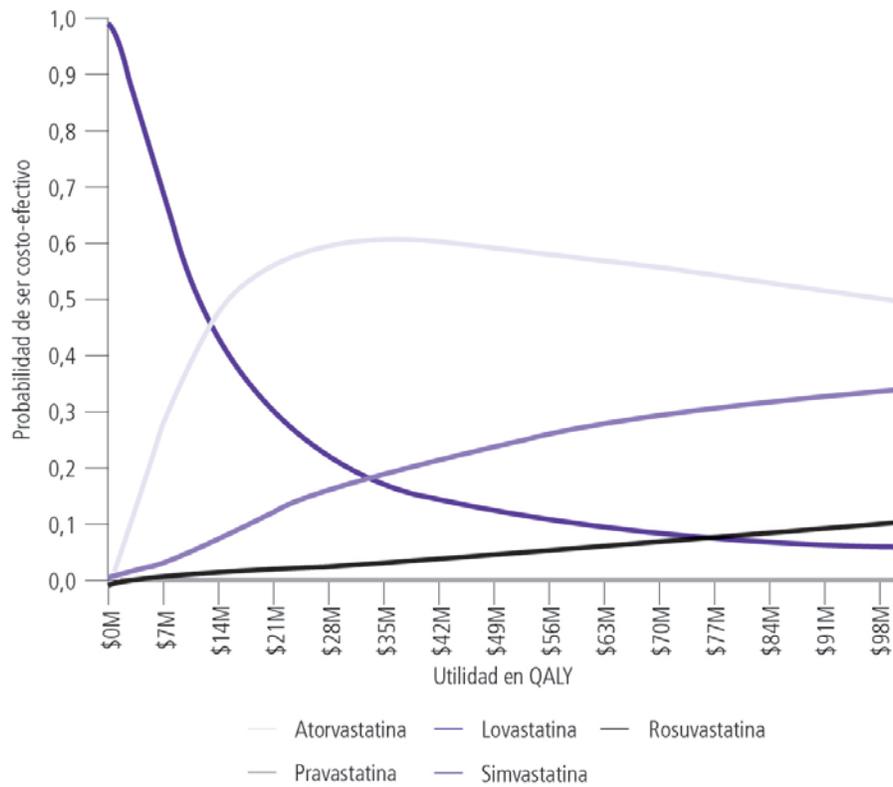
Tales resultados no muestran gran variación respecto a las estimaciones puntuales de costos y QALY, y, por ende, no modifican las conclusiones generales.

### Curva de aceptabilidad

La curva de aceptabilidad muestra en el eje vertical el porcentaje de las simulaciones donde cada alternativa resultó costo-efectiva, y en el eje horizontal, la respectiva disponibilidad para pagar.

Figura 9. Curva de aceptabilidad para la terapia moderada con estatinas.

Horizonte temporal: 5 años



A partir de la anterior se puede concluir que para una disposición para pagar igual o superior a \$12 800 000 (algo menos que un PIB per cápita) por QALY ganado, la atorvastatina tiene mayor probabilidad de ser costo-efectiva que las otras alternativas. Teniendo en cuenta la frontera de aceptabilidad, se percibe que las demás estrategias no son costo-efectivas, dada la disposición para pagar del sistema de salud.

## 9. Discusión

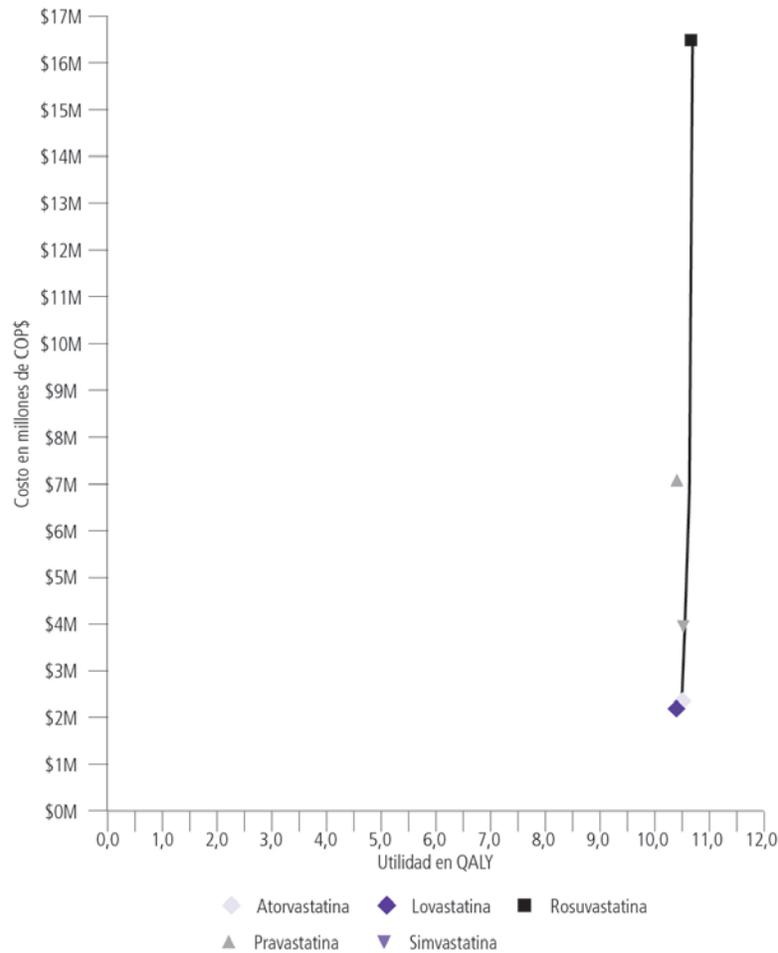
Como toda evaluación económica basada en modelos, este estudio tiene algunas limitaciones. La efectividad de las intervenciones, así como las probabilidades de transición, están basadas en estudios foráneos (aunque de adecuada calidad metodológica). Para los expertos, sin embargo, no hay razones para pensar que estas cambien de manera significativa en nuestro medio. Las utilidades, del mismo modo, son derivadas de la literatura. El hecho de que resistan a los análisis de sensibilidad, con rangos relativamente amplios, dan cierta tranquilidad sobre las conclusiones.

El presente estudio económico aborda un tema prioritario, por tratarse de uno de los factores de riesgo modificables más comunes en la población. El tratamiento con estatinas, del cual hoy por hoy se estima que recibe a más de 30 millones pacientes en el mundo, y que dio lugar a un premio Nobel de Medicina, ha sido uno de los factores que más han modificado la mortalidad por enfermedad cardiovascular o cerebrovascular (95). Una razón que amerita este análisis es la diversidad de opciones y las importantes diferencias en costos entre los distintos medicamentos.

Una primera conclusión del presente trabajo es que las diferencias absolutas de las efectividades de las estatinas (particularmente, en las personas con riesgo de leve a moderado) son pequeñas, lo cual lleva a que el número de sujetos a quienes se debe tratar con una estatina que muestre una efectividad mayor en estudios clínicos (el famoso NNT) sea de cientos o de miles de sujetos.

En tales circunstancias, el costo por mes de tratamiento se convierte en un factor esencial en el análisis, pues debe ser multiplicado por el NNT para obtener un desenlace evitado adicional. Una manera de representar dichas diferencias clínicas, relativamente pequeñas, frente a unos costos muy distintos se observa en la figura 10, donde tanto los costos como las utilidades se presentan en una escala absoluta, con 0 como límite inferior de los dos ejes, y considerando horizonte temporal toda la vida del paciente:

Figura 10. Frontera eficiente del análisis de costo utilidad Horizonte temporal: 5 años



No es difícil concluir, una vez se observa la figura (donde las diferencias en utilidades se minimizan visualmente), que el análisis se convierte, básicamente, en una minimización de costos.

En todos los análisis hechos para la presente investigación, como corresponde a lo afirmado por los clínicos, la rosuvastatina supera las demás estatinas en efectividad. Sin embargo, dado su costo más elevado, esa pequeña diferencia en efectividad no se justifica. Los resultados obtenidos en este trabajo, entonces, sirven para apoyar las recomendaciones de los clínicos.

A futuro, sería conveniente tener datos locales de frecuencia de desenlaces, de efectividad de las intervenciones (mediada por ejemplo por diferencias en adherencia), de utilidades y de presencia de comorbilidades para darle una mayor robustez a futuros modelos. Sería también interesante ampliar la perspectiva, e incluir costos directos no médicos y otros costos sociales en estas enfermedades crónicas.

## 10. Conclusiones

Dados los supuestos de este análisis, y dados los costos actuales de la atención a pacientes con dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia con indicación de manejo farmacológico en Colombia, la intervención más costo efectiva es la atorvastatina, tanto en pacientes que requieren terapia moderada como en quienes requieren terapia intensiva con estatinas.

## 11. Referencias

1. Colombia, Ministerio de la Protección Social. Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Minprotección; 2010.
2. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013, 127:01.cir.0000437741.48606.98.
3. Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, et al. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ*. 2005;330:1179.
4. Oster G, Borok GM, Menzin J, et al. A randomized trial to assess effectiveness and cost in clinical practice: rationale and design of the Cholesterol Reduction Intervention Study (CRIS). *Control Clin Trials*. 1995;16:3-16.
5. Oster G, Borok GM, Menzin J, et al. Cholesterol-reduction intervention study (CRIS): a randomized trial to assess effectiveness and costs in clinical practice. *Arch Intern Med*. 1996;156:731-9.
6. Kirchgässler KU, Schiffner-Rohe J, Stahlheber U. Cost effectiveness of micronised fenofibrate and simvastatin in the short-term treatment of type IIa and type IIb hyperlipidaemia. *Pharmacoeconomics*. 1997;(2 Pt 2):237-46.
7. Bradshaw N, Walker R. Prescription of statins: cost implications of evidence-based treatment applied to a health authority population. *J Clin Pharm Ther*. 1997;22(5-6):379-89.
8. Caro J, Klittich W, McGuire A, et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *BMJ*. 1997;315:1577-82.
9. Szucs TD, Lüscher TF, Gutzwiller F. [Effect of medicamentous cholesterol control on resources utilization in public health--significance of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4-S Study) for cost control in Swiss health management conditions]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1997;127:1819-23.
10. Koren MJ, Smith DG, Hunninghake DB, et al. The cost of reaching National Cholesterol Education Program (NCEP) goals in hypercholesterolaemic patients. A comparison of atorvastatin, simvastatin, lovastatin and fluvastatin. *Pharmacoeconomics*. 1998;14:59-70.
11. Szucs TD, Guggenberger G, Berger K, et al. [Pharmacoeconomic evaluation of pravastatin in the secondary prevention of coronary heart disease in patients with average cholesterol levels. An analysis for Germany based on the CARE study]. *Herz*. 1998;23:319-29.

12. Badia X, Russo P, Attanasio E. A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: results of the Surrogate Marker Cost-Efficacy (SMaC) study. *Clin Ther.* 1999;21:1788-96.
13. Hilleman DE, Heineman SM, Foral PA. Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study. *Pharmacotherapy.* 2000;20:819-22.
14. Tárraga López PJ, Celada Rodríguez A, Cerdán Oliver M, et al. [Cost-effectiveness of atorvastatin against simvastatin as hypolipemic treatment in hypercholesterolemic patients in primary care]. *Atencion Primaria Soc Española Med Fam Comunitaria.* 2001;27:18-24.
15. McPherson R, Hanna K, Agro A, et al. Cerivastatin versus branded pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia in primary care practice in Canada: a one-year, open-label, randomized, comparative study of efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Clin Ther.* 2001;23:1492-507.
16. Smith DG, McBurney CR. An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS). *Pharmacoeconomics.* 2003;21(Suppl 1):13-23.
17. Buller N, Gillen D, Casciano R, et al. A pharmacoeconomic evaluation of the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study in the United Kingdom. *Pharmacoeconomics.* 2003;21(Suppl 1):25-32.
18. Hirsch M, O'Donnell JC, Jones P. Rosuvastatin is cost-effective in treating patients to low-density lipoprotein-cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin: analysis of the STELLAR trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2005;12:18-28.
19. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, et al. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2005;12:29-36.
20. Chong PH, Varner D. Cost-efficacy analysis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors based on results of the STELLAR trial: clinical implications for therapeutic selection. *Pharmacotherapy.* 2005 Feb;25(2):270-8.
21. Miller PSJ, Smith DG, Jones P. Cost effectiveness of rosuvastatin in treating patients to low-density lipoprotein cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin (a US Analysis of the STELLAR Trial). *Am J Cardiol.* 2005;95:1314-9.
22. Wongwiwatthananut S, Sansanayudh N, Dhummauppakorn R, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin every other day compared with once daily in patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 2006;40:1917-23.
23. Heart Protection Study Collaborative, Mihaylova B, Briggs A, et al. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people. *BMJ.* 2006;333:1145.
24. Tran YBL, Frial T, Miller PSJ. Statin's cost-effectiveness: a Canadian analysis of commonly prescribed generic and brand name statins. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin.* 2007;14:e205-214.

25. Mark DB, Knight JD, Cowper PA, et al. Long-term economic outcomes associated with intensive versus moderate lipid-lowering therapy in coronary artery disease: results from the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Am Heart J*. 2008;156:698-705.
26. Wagner M, Lindgren P, Merikle E, et al. Economic evaluation of high-dose (80 mg/day) atorvastatin treatment compared with standard-dose (20 mg/day to 40 mg/day) simvastatin treatment in Canada based on the Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid-Lowering (IDEAL) trial. *Can J Cardiol*. 2009;25:e362-369.
27. Lorgelly PK, Briggs AH, Wedel H, et al. An economic evaluation of rosuvastatin treatment in systolic heart failure: evidence from the CORONA trial. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:66-74.
28. Lindgren P, Eriksson J, Buxton M, et al. The economic consequences of non-adherence to lipid-lowering therapy: results from the Anglo-Scandinavian-Cardiac Outcomes Trial. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1228-34.
29. Observatorio del Medicamento, Federación Médica Colombiana. Informe SISMED 2012: cinco años del sistema de Información de Precios SISMED. p. 1-21.
30. García M, Chicaíza L, Quitian H, et al. Costo-efectividad del trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados comparando con quimioterapia en el tratamiento de leucemia mieloide aguda de riesgo alto en población pediátrica. *Doc Fce-Cid*. 2012;40:1-32.
31. Hayakawa M, Yamagami H, Sakai N, et al. Endovascular Treatment of Acute Stroke with Major Vessel Occlusion before Approval of Mechanical Thrombectomy Devices in Japan: Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) and JR-NET 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54:23-31.
32. Hong K-S, Bang OY, Kim JS, Heo JH, Yu K-H, Bae H-J, et al. Stroke Statistics in Korea: Part II Stroke Awareness and Acute Stroke Care, A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center For Stroke. *J Stroke*. 2013 May;15(2):67-77.
33. Meza Bejarano LY, Amaya Gonzalez P, Rodríguez JH. Causas de no trombolisis en ataque cerebrovascular. *Univ Col Mayor Nuestra Señora Rosario* [internet]. 2013 [citado 2014 ene. 23]. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co//handle/10336/4120>
34. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Guías de Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST. *Rev Colomb Cardiol* [internet]. 2008 [citado 2014 ene. 23]. Disponible en: <http://scc.org.co/blog/2012/08/guias-de-sindrome-coronario-agudo-sin-elevacion-del-segmento-st/>
35. Sociedad colombiana de cardiología y cirugía cardiovascular. Guías de Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento ST. *Rev Colomb Cardiol* [internet]. 2011 [citado 2014 ene. 23]. Disponible en: [http://revcolcard.org.scc.org.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=78:v17s3&catid=42:guiassuplementos](http://revcolcard.org.scc.org.co/index.php?option=com_content&view=article&id=78:v17s3&catid=42:guiassuplementos)
36. Tamayo D. Diabetes en Colombia: costos asociados con su cuidado. *Obs Diabetes Colomb*. 2013;1-8.
37. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2011;183:E1189-202.
38. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD004816.

39. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para el Síndrome Coronario Agudo. GPC-SCA; 2013.
40. Ray KK, Seshasai S, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med.* 2010;170:1024-31.
41. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, et al. 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;20:641-57.
42. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, et al. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Qjm Mon J Assoc Physicians.* 2013;106:299-306.
43. 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 J Am Med Assoc.* 2004;292:1307-16.
44. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.
45. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
46. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
47. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1155-63.
48. 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;6:390-9.
49. Heart Protection Study Collaborative Group. The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20,536 high-risk people: a randomised placebo-controlled trial [ISRCTN48489393]. *Bmc Med.* 2005;3:6.
50. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149-58.
51. Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4671-7.

52. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
53. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. 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;121:306-14.
54. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:488-96.
55. Koenig W, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk  $\geq 5\%$  or Framingham risk  $>20\%$ : post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. *Eur Heart J*. 2011;32:75-3.
56. Albert MA, Glynn RJ, Fonseca FAH, et al. Race, ethnicity, and the efficacy of rosuvastatin in primary prevention: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Am Heart J*. 2011;162:106-14.
57. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity C-reactive protein or dyslipidemia: results from the Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation*. 2010;121:1069-77.
58. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
59. Binbrek AS, Elis A, Al-Zaibag M, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin in achieving lipid goals in patients at high risk for cardiovascular disease in clinical practice: A randomized, open-label, parallel-group, multicenter study (DISCOVERY Alpha study). *Curr Ther Res*. 2006;67:21-43.
60. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108:1481-6.
61. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
62. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115:700-7.
63. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama J Am Med Assoc*. 2004;291:1071-80.
64. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *Jama J Am Med Assoc*. 2005;294:2437-45.

65. Koren MJ, Hunninghake DB, ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1772-9.
66. Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, et al. Effect of atorvastatin on kidney function in chronic kidney disease: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2010;213:218-24.
67. Knopp RH, d' Emden M, Smilde JG, et al. 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;7:1478-85.
68. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
69. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *Jama J Am Med Assoc.* 2007;297:1344-53.
70. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-9.
71. Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J.* 2003;146:862-9.
72. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J.* 1999;20:725-41.
73. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, et al. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1658-69.
74. Davidson MH, Palmisano J, Wilson H, et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the low-density lipoprotein cholesterol-lowering ability of lovastatin 10, 20, and 40 mg/d with fluvastatin 20 and 40 mg/d. *Clin Ther.* 2003;25:2738-53.
75. Gentile S, Turco S, Guarino G, et al. Comparative efficacy study of atorvastatin vs simvastatin, pravastatin, lovastatin and placebo in type 2 diabetic patients with hypercholesterolaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2000;2:355-62.
76. Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, et al. Achieving and maintaining national cholesterol education program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med.* 2001;111:185-91.
77. Sato H, Kinjo K, Ito H, et al. Effect of early use of low-dose pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID Study. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2008;72:17-22.

78. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1623-30.
79. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004;110:2809-16.
80. Mancia G, Parati G, Revera M, et al. Statins, antihypertensive treatment, and blood pressure control in clinic and over 24 hours: evidence from PHYLLIS randomised double blind trial. *BMJ*. 2010;340:c1197.
81. Boston University School of Public Health. Confidence Intervals [internet]. 2013 [citado 2013 dic. 20]. Disponible en: [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/BS/BS704\\_Confidence\\_Intervals/BS704\\_Confidence\\_Intervals8.html](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/BS/BS704_Confidence_Intervals/BS704_Confidence_Intervals8.html)
82. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1769-81.
83. Guerriero C, Cairns J, Roberts I, et al. The cost-effectiveness of smoking cessation support delivered by mobile phone text messaging: Txt2stop. *Eur J Heal Econ Hepac Heal Econ Prev Care*. 2013;14:789-97.
84. Gada H, Desai MY, Marwick TH. Cost-effectiveness of computed tomographic angiography before reoperative coronary artery bypass grafting: a decision-analytic model. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:705-10.
85. You JHS, Tsui KKN, Wong RSM, et al. Cost-effectiveness of dabigatran versus genotype-guided management of warfarin therapy for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Plos One*. 2012;7:e39640.
86. Lee S, Anglade MW, Meng J, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:472-9.
87. McCullagh L, Walsh C, Barry M. Value-of-information analysis to reduce decision uncertainty associated with the choice of thromboprophylaxis after total hip replacement in the Irish healthcare setting. *Pharmacoeconomics*. 2012;30:941-59.
88. Athanasakis K, Igoumenidis M, Karampli E, et al. Cost-effectiveness of varenicline versus bupropion, nicotine-replacement therapy, and unaided cessation in Greece. *Clin Ther*. 2012;34:1803-14.
89. Menown I, Montalescot G, Pal N, et al. Enoxaparin is a cost-effective adjunct to fibrinolytic therapy for ST-elevation myocardial infarction in contemporary practice. *Adv Ther*. 2010;27:181-91.
90. Rosen VM, Taylor DCA, Parekh H, et al. Cost effectiveness of intensive lipid-lowering treatment for patients with congestive heart failure and coronary heart disease in the US. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:47-60.
91. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, et al. The lifetime cost effectiveness of amlodipine-based therapy plus atorvastatin compared with atenolol plus atorvastatin, amlodipine-based therapy alone and atenolol-based therapy alone: results from ASCOT1. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:221-30.

92. Hoerger TJ, Schillie S, Wittenborn JS, et al. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination in adults with diagnosed diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:63-9.
93. García-Ruiz AJ, Pérez-Costillas L, Montesinos AC, et al. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Heal Econ Rev*. 2012;2:8.
94. Colombia, Banco de la República. PIB total y por habitante [internet]. 2014 [citado 2014 ene. 23]. Disponible en: <http://www.banrep.gov.co/es/pib>
95. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86:484-93.

## 12. Anexos

### Anexo 1. Herramienta 4-E. Formato estándar para reportar el marco de la EE

<b>Define y justifica la perspectiva</b>
Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) o tercero pagador. Si bien la GM recomienda tomar la perspectiva social, esta reconoce la poca disponibilidad de información, razón por la cual se optó por esta perspectiva
<b>Define grupos y subgrupos de pacientes y justifique su elección</b>
Hombres y mujeres adultos con diagnóstico de dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia y con indicación de manejo farmacológico con estatinas. Adicionalmente, se tuvieron en cuenta dos subgrupos: personas con indicación de terapia intensiva y personas con terapia moderada con estatinas. Se definió que a los pacientes que se les administrará terapia con estatinas de alta intensidad son personas con alguna de las siguientes características: con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, con niveles de colesterol LDL > 190 mg/dl, con diabetes mellitus mayores de 40 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular asociado y LDL > 70 mg/dl, y con estimación de riesgo cardiovascular > 10% a 10 años, de acuerdo con la escala de Framingham recalibrada para Colombia. Así mismo, se estableció que los pacientes en terapia moderada con estatinas son personas con diabetes mellitus mayores de 40 años con LDL > 70 mg/dl y sin criterios de terapia intensiva; a su vez, se incluye a personas que tengan los niveles de colesterol LDL > 160 mg/dl o con eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ateroscleróticos tempranos en familiares del primer grado de consanguinidad.
<b>Define el ámbito de atención</b>
Consulta externa (medicina general y especializada y las realizadas por otros profesionales de la salud) y hospitalario
<b>Define horizonte temporal y justifica su elección</b>
Se seleccionaron varios horizontes temporales: cinco años, diez años y la expectativa de vida. Con el fin de capturar los diferentes efectos de las estatinas en diferentes periodos del tratamiento. Los cuales están relacionados con los desenlaces, eventos adversos, tipo de terapia y la edad en los grupos de pacientes.
<b>Define alcance de las comparaciones, tipo de EE y justifica su elección</b>
El estudio es de nivel intermedio, dado que está orientado a guiar las decisiones del SGSS respecto a la inclusión de medicamentos en el POS. En tanto los resultados se encuentran en términos de años de vida y disminución de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares, que corresponden a unidades clínicas naturales, la EE es de tipo costo-efectividad.
<b>Define desenlaces</b>
Los desenlaces del tratamiento se midieron en: <ul style="list-style-type: none"><li>• Disminución de los eventos cardiovasculares o cerebrovasculares: IAM, revascularización y ECV.</li><li>• Muertes evitadas.</li><li>• Años de vida ganados.</li></ul>
<b>Define y describe las alternativas de tratamiento o intervención y justifica su elección o exclusión</b>
Los medicamentos tenidos en cuenta para la evaluación económica se seleccionaron por consenso en una reunión del grupo de expertos clínicos, que hacen parte del grupo desarrollador de la guía (GDG), a partir de la evidencia clínica existente para las estatinas disponibles en Colombia.

## Anexo 2. Herramienta 5-E. Revisión de la literatura sobre EE

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Badia X. (1999) (12).	1990	Austria, Belgica, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Luxemburgo, Países bajos, Portugal y España	Hospitalario	Pacientes entre los 18 y los 80 años de edad.	Tercero pagador	52 semanas	Estatinas	Simvastatina y atorvastatina	Ensayo clínico aleatorizado - minimización de costos	Reducción de los niveles de LDL-C.	Para los costos fue necesario utilizar tipos de conversión oficiales y así dejar los costos expresados en euros	Estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, de intervención en condiciones de uso habitual, con 2 cohortes paralelas	Dependiendo el país puede que existan diferencias significativas en los costos de los comparadores, aunque el comportamiento de la efectividad entre los comparadores fue similar.	La Simvastatina es la opción de tratamiento o más costo-efectiva.	World Wide Outcomes Research, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey y Parke-Davis Pharmaceutical Research, Ann Arbor, Michigan.
Bradshaw & Walker (1997) (7).	1997	Reino unido	Hospitalario y consulta externa	Pacientes de prevención primaria y secundaria, entre los 21 y los 70 años de edad.	Tercero pagador	2 años	Farmacológica	Inhibidores de la ECA, antagonistas del calcio, bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta, nitratos, diuréticos, estatinas y la aspirina.	Análisis retrospectivo	Hospitalización por enfermedad isquémica al corazón, revascularización y angiografías; adherencia.	Los costos están expresados en libras esterlinas por cada 1000 pacientes y abarcan el periodo de 1994-1996	Gwent Health Authority and thank the Prescribing Information and Pricing Services (Cardiff) Estudios: CARE, 4S y WOSCOPS	Tanto los costos como indicadores clínicos de las estatinas raramente han sido evaluados comparando con otros agentes cardiovasculares y pone en evidencia la baja tasa de prescripción de estos medicamentos por lo que implementarlos de manera usual en el manejo de enfermedades cardiovasculares podría implicar un ahorro para el sistema.	El costo y los insumos utilizados con las estatinas suministradas a través de la práctica general fueron menores que los de otros agentes cardiovasculares, excepto la aspirina.	No declaro

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Buller et al. (2003) (17).	2003	Reino unido	Hospitalario, consulta externa (atención secundaria)	Pacientes que han sufrido un síndrome coronario a lo largo de las últimas 24-96 horas.	Tercero pagador	16 semanas	Estatinas	Atorvastatina, placebo.	Análisis de costo-efectividad	Muerte, paro cardiaco con resucitación, infarto de miocardio no fatal, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización quirúrgica o percutánea, ECV no fatal y nuevas rehospitalizaciones a causa de angina o de falla cardiaca congestiva	Las fechas cuando la efectividad y el uso de recursos fueron recolectados no es reportada. Los costos están espesados en libras esterlinas y los precios están al año 2000.	La evidencia de efectividad se deriva de un solo estudio.	El tratamiento intensivo de atorvastatina pocos días después de un evento de síndrome coronario agudo reduce significativamente la incidencia de la recurrencia de estos eventos en el periodo de 16 semanas y desde esta perspectiva implicaría un incremento en los costos de tratamiento.	La atorvastatina resultó ser la opción de tratamiento más costo-efectiva.	No declaro

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Caro et al. (1997) (8).	1997	Reino unido (Escocia)	Hospitalario y consulta externa	Hombres con hipercolesterolemia entre los 45 y los 64 años de edad.	Tercero pagador	5 años	Estatinas	Pravastatina y placebo.	Análisis de costo-beneficio.	AVG	Los costos están expresados en libras esterlinas del año 1996. El Costeo se realizó de forma prospectiva de la misma muestra de pacientes que se utilizó la efectividad clínica.	La evidencia de efectividad se deriva de un solo estudio " West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) entre el 1 de febrero de 1989 y 30 de septiembre de 1991 y seguidos entre febrero y mayo de 1995.	El uso de pravastatina esta asociado con una ganancia de 2,460 años de vida en aquellas personas a partir que empezaron a tomar el fármaco pero no desarrollan una enfermedad cardiovascular y en aquellos pacientes con un riesgo alto reduce es 5,601.	La pravastatina en hombres con diagnóstico de hipercolesterolemias costo-beneficia.	Bristol-Myers Squibb.
Chong & Varner (2005) (20).	2005	Estados Unidos	Consulta externa	Hombres y mujeres (no embarazadas) adultos, en prevención secundaria	Tercero pagador	6 semanas	Estatinas	Rosuvastatina, Pravastatina, Simvastatina, Atorvastatina, en diferentes formulaciones.	Análisis de costo-eficacia.	Reducción en los niveles de LDL.	Los costos están expresados en dólares. Los costos de los medicamentos fueron costeados de forma relativa y están a precios del 2004.	La evidencia de efectividad se deriva de un solo estudio Jones et al. (2003)	La Rosuvastatina debería ser utilizada en pacientes con características similares a las de las personas del ensayo clínico STELLAR, igualmente la eficacia y seguridad deberían ser evaluada a largo plazo.	La rosuvastatina es la opción de tratamiento o más costo-efectiva (particularmente, la formulación de 40 mg), excepto la atorvastatina de 10 mg.	No declaro

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Hilleman et al. (2000) (13).	2000	Estados Unidos	Cuidado primario (Consulta externa)	Pacientes que requieren terapia de reducción del colesterol.	Tercero pagador	8 semanas	Estatinas	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina y simvastatina.	Costo efectividad	Reducción en los niveles de LDL-C	Costos Los costos están a precio de 1999 en dólares. Sin embargo, las fechas en de la recolección de los costos no están especificadas, No se realizaron análisis de sensibilidad de sensibilidad para los costos.	La evidencia de efectividad se deriva de un solo estudio	Es estudio señala que de las estrategias evaluadas la atorvastatina en bajas dosis a pesar de no ser la estrategias más barata genera reduce los niveles de LDL en pacientes con hipercolesterolemia, sin embargo, los efectos a largo plazo no fueron evaluados	La atorvastatina resultó ser la opción de tratamiento o más costo-efectiva.	No declaro
Hirsch et al (2005) (18).	2005	Reino Unido	Consulta externa y hospitalario	Hombres y mujeres mayores de 18 años con hipercolesterolemia.	Tercero pagador	6 semanas	Estatinas	Rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina y simvastatina.	Costo efectividad	Cambio en los niveles de LDL-C.	Se centran en los costos de adquisición del fármaco, estos están expresados en libras esterlinas.	La evidencia de efectividad se deriva de los siguientes estudios: Olsson AG (2002) y Brown WV et al. (2002) y del ensayo clínico STELLAR	Rosuvastatina en dosis de 10 mg es una estrategia dominante es más efectiva pero con costos iguales o inferiores que los otros comparadores además los análisis de sensibilidad muestran los resultados son robustos a las bvariaciones en efectividad y costos.	La Rosuvastatina es la estatina costo-efectiva para reducir los niveles de LDL-C.	No declaro

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Kirchgässler et al. (1997) (6).	1997	Francia y Alemania	Atención primaria (Consulta externa, hospitalario)	Pacientes de edad promedio de 51 años con hiperlipidemia.	Tercero pagador	12 semanas	Estatinas	Fenofibrato micronizado y simvastatina.	Costo efectividad con árbol de decisión	Variación en los niveles de colesterol	Los datos de uso de recursos fueron obtenidos de dos estudios que fueron publicados en 1996 y 1994. Los costos están a precios de 1996 en marcos alemanes. y la tasa de cambio reportada de 1995 0.66 dolares.	La evidencia de la eficacia se basó en una síntesis de los estudios realizados previamente	Dada la gran diferencia en el costo de la terapia entre fenofibrato micronizado y simvastatina, se debe considerar, en pacientes con hiperlipidemia tipo IIa, la terapia comienza con fenofibrato micronizado, y luego cambiar a la simvastatina en los casos de respuesta insuficiente.	Fenofibrato micronizado tiene mayor costo-efectividad que la simvastatina a corto plazo.	No reporta
Lindgren et al. (2005) (19).	2005	Países nórdicos, Reino Unido e Irlanda	Consulta externa y hospitalario	Pacientes de 7 países con hipertensión sin historia de enfermedad coronaria.	Tercero pagador	5 años	Estatinas	Atorvastatina, placebo.	Análisis económico de un ensayo clínico controlado aleatorio.	Número de eventos y procedimientos cardiovasculares o cerebrovasculares evitados.	Incorporación de costos directos ajustados a precios de 2002 utilizando el índice de precios al consumidor. La conversión a Euros se hizo utilizando el tipo de cambio promedio durante el año 2002. Los costos se calcularon mediante la definición del número de veces que cada tipo de	The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Los datos de todo el período de prueba fueron utilizados para el análisis	Los pacientes tratados con atorvastatina tuvieron un costo neto adicional de 449 euros en Suecia y 414 euros en Reino Unido, pero un menor número de eventos por paciente. Las razones de costo-efectividad incremental fue de 12.673 euros y 11.693 euros por evento evitado	La atorvastatina resultó ser la opción de tratamiento más costo-efectiva.	Pfizer, New York, USA

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
											recurso fue utilizado por un paciente y luego multiplicarlo por el costo unitario correspondiente.				
McPherson et al. (2001)	2001	Canadá	Consulta externa y ambulatorio	Pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria.	Tercero pagador	1 año	Estatinas	Cerivastatina, pravastatina.	minimización de costos	Porcentaje de cambio desde el inicio hasta el punto final en los parámetros lipídicos en plasma. La tasa de éxito se definió como la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento o cuyo nivel de colesterol de baja densidad (calculado por la ecuación de Friedewald) se redujo en > 20% al cierre del punto respecto al valor basal.	Se compararon los costos directos en los 2 grupos de tratamiento y se evaluó la diferencia de medias en los costos directos de tratamiento con un IC del 95%. El uso de recursos se clasificó en 4 categorías: costos de los medicamentos, honorarios médicos, gastos de laboratorio y procedimientos hospitalarios para pacientes ambulatorios.	Un estudio multicéntrico (48 sitios), aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, de determinación de dosis opcional realizado en Canadá	Tanto cerivastatina y pravastatina de marca fueron eficaces en la reducción de LDL-C por > 20% respecto al valor basal. hay un ahorro de costos en favor de la cerivastatina.	La cerivastatina resultó la opción costo-efectiva.	Bayer Inc, Toronto, Ontario, Canadá.

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Mihaylova (2006) (23).	2006	Reino unido	Consulta externa, hospitalarios y ambulatorios (costos durante toda la vida)	Pacientes entre los 40 y los 80 años, en diferentes grupos de riesgo.	Tercero pagador	Expectativa de vida	Estatinas	Simvastatina 40 mg, placebo.	Costo-efectividad	AVG, eventos cardiovasculares o cerebrovasculares ganados.	Los costos anuales de ingresos hospitalarios (2001 precios del Reino Unido) se estimaron a partir de datos del estudio de protección del corazón sobre la base de la edad, el sexo, los antecedentes de la enfermedad, otras características basales y los eventos vasculares o muerte en el estudio.	Datos de 20 536 participantes en el estudio de protección del corazón	El tratamiento con estatinas tuvo un ahorro en costos de 2.500 libras por año de vida ganado en personas tan jóvenes como de 35 años o tan viejos como 85 años con 5 años de riesgos de evento vascular tan bajo como el 5% al inicio del tratamiento. El tratamiento con estatinas es rentable en una población más amplia de lo que se trata en la actualidad de forma rutinaria.	La Simvastatina es costo-efectiva en muchos subgrupos.	Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, la Fundación Británica del Corazón, Merck & Co (fabricante de simvastatina) y Roche Vitamins Ltd (fabricante de las vitaminas).
Miller (2005) (21).	2005	Estados Unidos	Consulta externa y hospitalario	Pacientes con dislipidemia.	Tercero pagador	1 año	Estatinas	Atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina.	Costo-efectividad	Reducción en LDL-C.	Expresados en dólares. Costos directos: medicamentos, hospitalización, paraclínicos y consultas	Estudio STELLAR	Las curvas de aceptabilidad de costo-efectividad indican que la rosuvastatina cuenta con una probabilidad mayor que las demás estatinas de ser costo-efectiva	La Rosuvastatina es costo-efectiva.	AstraZeneca

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Oster G. (1996) (5).	1996	Estados Unidos	Consulta externa y hospitalario	Pacientes entre los 20 y los 70 años de edad.	N/D	N/D	Estatinas	Lovastatina y régimen de atención escalonada.	Ensayo clínico aleatorizado - Costo beneficio	Reducción en LDL-C.	Expresados en dólares.	Estudio CRIS	El régimen de atención escalonada comenzando con la niacina es menos costoso que la terapia inicial con lovastatina.	Aunque la atención escalonada es más efectiva incrementando los niveles de HDL-C, la tolerabilidad a dicho régimen puede ser un problema.	N/D
Smith & McBurney (2003) (16).	2003	Estados Unidos	Atención secundaria (consulta externa y hospitalario)	Hombres y mujeres con niveles de LDL-C por encima del promedio nacional, con o sin enfermedad coronaria o enfermedad vascular periférica.	Tercero pagador	Un año	Estatinas	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina.	Costo-efectividad	Cambio en los niveles de LDL-C.	Expresados en dólares. Costos directos: medicamentos, hospitalización, paraclínicos y consultas	Estudio ACCESS	Los pacientes recibiendo atorvastatina obtuvieron mayores beneficios por el menor costo.	La Atorvastatina predominó sobre las demás opciones de tratamiento.	
Szucs et al. (1998) (11).	1998	Alemania	N/D	Pacientes de prevención secundaria con 60 o más años de edad.	Tercero pagador	Expectativa de vida	Estatinas	Pravastatina y placebo.	Costo-efectividad	Número de infartos evitados, número de ECV evitadas y AVG	Expresados en marcos alemanes. Costos directos	Estudio CARE	La pravastatina salva más años de vida en pacientes mayores de 60 años	El uso de la pravastatina es tratamiento o más costo-efectivo.	N/D

Estudio	Año*	País**	Ámbito de estudio**	Población de estudio	Perspectiva	Horizonte temporal	Intervención	Comparador (es)	Tipo de estudio EE*	Efectos salud	Costos	Fuente datos desenlace	Resultados	Conclusiones	Fuentes de financiación
Tárraga et al. (2001) (14).	2001	España	Atención primaria (consulta externa, hospitalario)	Pacientes con hipercolesterolemia de prevención primaria (baja intensidad).	Tercero pagador	6 meses	Estatinas	Atorvastatina, simvastatina.	Costo-efectividad	Variación en los niveles de LDL-C	Expresado en pesetas. Costos directos extraídos del ministerio de trabajo y otras fuentes oficiales	Estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, de intervención en condiciones de uso habitual, con 2 cohortes paralelas	Los cLDL, CT y triglicéridos se redujeron significativamente con ambos tratamientos. Sin embargo, la atorvastatina redujo más rápidamente los parámetros lipídicos que simvastatina.	La atorvastatina resultó ser la opción de tratamiento más costo-efectiva.	N/D
Wagner et al. (2009) (26).	2009	Canadá	Consulta externa y hospitalario	Pacientes con IAM.	Social	Toda la vida	Estatinas	Atorvastatina 80 mg, simvastatina 20 mg.	Ensayo clínico prospectivo - Costo-efectividad	QALY	Expresados en dólares canadienses. Costos directos e indirectos. Transplantes, hospitalización	Estudio IDEAL	La atorvastatina se asocia con una reducción de 0,099 de eventos y un ahorro de 4,8 años de tratamiento, por ende es la estrategia más costo efectiva.	La opción de tratamiento con atorvastatina en altas dosis es costo-efectiva, en comparación con dosis estándar de simvastatina.	Pfizer Inc

### Anexo 3. Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996

Aspecto a evaluar	Badia X et al. (1999) (12).		Bradshaw & Walker (1997) (7).		Buller et al. (2003) (17).		Caro et al. (1997) (8).		Chong & Varner (2005) (20).		Hilleman et al. (2000) (13).		Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		Hilleman et al. (2000) (13).		
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
<b>Diseño del estudio</b>																					
¿Se definió una pregunta de investigación?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X			X	X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X			X	X		X		X		X		X		X		X		X		
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
<b>Recolección de datos</b>																					
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X		X		X		X		X		X	X	X		X	X		X		X	
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?		X		X	X		X	X	X		X	X		X		X		X		X	
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X		X		X		X		X		X		X	X		X		X		X	

Aspecto a evaluar	Badia X et al. (1999) (12).		Bradshaw & Walker (1997) (7).		Buller et al. (2003) (17).		Caro et al. (1997) (8).		Chong & Varner (2005) (20).		Hilleman et al. (2000) (13).		Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		Hilleman et al. (2000) (13).	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X			X		X		X	X		X		X		X		X		X	
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?	X			X	X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?				X		X		X		X		X		X		X		X		X
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?				X		X		X		X		X		X		X		X		X
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?		X	X		X		X	X		X		X		X	X		X		X	
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?	X		X		X		X	X		X		X		X	X		X		X	
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?	X			X		X	X		X		X		X		X	X		X		X
¿Se aportan detalles del modelo usado?		X		X		X	X		X	X		X		X		X		X	X	
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?		X		X		X	X		X	X		X		X		X		X	X	
<b>Análisis e interpretación de resultados</b>																				
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X		X		X		X		X		X		X		X	X		X		X
¿Se estableció una tasa de descuento?		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X	X
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X	X

Aspecto a evaluar	Badia X et al. (1999) (12).		Bradshaw & Walker (1997) (7).		Buller et al. (2003) (17).		Caro et al. (1997) (8).		Chong & Varner (2005) (20).		Hilleman et al. (2000) (13).		Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		Hilleman et al. (2000) (13).		
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?	X			X	X					X		X		X		X		X			X
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?		X		X	X		X			X		X		X		X		X			X
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X		X		X		X			X	X		X		X		X			X	
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X			X	X		X			X		X	X		X		X				X
¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?		X		X	X		X			X		X	X		X		X				X
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X		X		X		X		X		X		X		X		X			X	
¿Se reportó el análisis incremental?		X		X	X		X		X		X		X		X		X				X
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X		X		X		X		X		X		X		X		X			X	
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X		X		X		X		X		X		X		X		X			X	
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X		X		X		X		X		X		X		X		X			X	

Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996	Badia X et al. (1999)		Bradshaw & Walker (1997) (7).		Buller et al. (2003) (17).		Caro et al. (1997) (8).		Chong & Varner (2005) (20).		Hilleman et al. (2000) (13).		Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		McPherson et al. 2001		Mihaylova et al. (2006) (23).		Miller et al. (2005) (21).		Oster et al. (1996) (5).		Smith & McBurney (2003) (16).		Szucs et al. (1998) (11).		Tárraga et al. (2001) (14).		Wagner et al. (2009) (26).			
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No		
<b>Diseño del estudio</b>																																				
¿Se definió una pregunta de investigación?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
<b>Recolección de datos</b>																																				
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	

Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996	Badia X et al. (1999)		Bradshaw & Walker (1997) (7).		Buller et al. (2003) (17).		Caro et al. (1997) (8).		Chong & Varner (2005) (20).		Hilleman et al. (2000) (13).		Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		McPherson et al. 2001		Mihaylova et al. (2006) (23).		Miller et al. (2005) (21).		Oster et al. (1996) (5).		Smith & McBurney (2003) (16).		Szucs et al. (1998) (11).		Tárraga et al. (2001) (14).		Wagner et al. (2009) (26).				
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No			
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X			X		X			X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X					
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?	X			X	X			X		X		X			X		X			X		X		X		X		X		X		X					
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?					X			X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X				
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?				X		X		X		X		X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X				
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?		X	X		X			X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X			
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?	X		X		X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X			
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?	X			X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se aportan detalles del modelo usado?		X		X		X	X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?		X		X		X	X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
<b>Análisis e interpretación de resultados</b>																																					

Herramienta 6-E. Lista de chequeo del British Medical Journal descrito por Drummond 1996	Badia X et al. (1999)		Bradshaw & Walker (1997) (7).		Buller et al. (2003) (17).		Caro et al. (1997) (8).		Chong & Varner (2005) (20).		Hilleman et al. (2000) (13).		Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		McPherson et al. 2001		Mihaylova et al. (2006) (23).		Miller et al. (2005) (21).		Oster et al. (1996) (5).		Smith & McBurney (2003) (16).		Szucs et al. (1998) (11).		Tárraga et al. (2001) (14).		Wagner et al. (2009) (26).					
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No				
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X					
¿Se estableció una tasa de descuento?		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X				
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X				
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?	X			X	X					X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X				
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?		X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X			
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X			X	X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?		X		X	X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se reportó el análisis incremental?		X		X	X		X		X		X	X		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se proporcionan las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	

Aspecto a evaluar	Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		McPherson et al 2001		Mihaylova et al. (2006) (23).		Miller et al. (2005) (21).		Oster et al. (1996) (5).		Smith & McBurney (2003) (16).		Szucs et al. (1998) (11).		Tárraga et al. (2001) (14).		Wagner et al. (2009) (26).	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
<b>Diseño del estudio</b>																						
¿Se definió una pregunta de investigación?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se definió la importancia de la pregunta económica de investigación?	X		X		X		X		X		x		X	X		X		X		X		X
¿La perspectiva está claramente establecida y justificada?	X		X		X		X		X		X		X	X		X		X		X		X
¿Se justificó la elección de alternativas que han sido comparadas?	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X		X		X
¿Se describió claramente las alternativas a ser comparadas?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿El tipo de evaluación económica usada fue establecida?	X		X		X		X		X		X		X	X		X		X		X		X
¿Se justificó el uso de un tipo de evaluación acorde a la pregunta de investigación?	X		X		X		X		X		X		X	X			X	X		X		X
<b>Recolección de datos</b>																						
¿Se establecieron la fuente de los estimados de efectividad?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se aportaron detalles del diseño del estudio y los resultados de efectividad (si es basada en un solo estudio)?	X			X	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X
¿Se aportaron detalles de los métodos de síntesis o meta-análisis de los estimados de efectividad?	X		X			X		X		X		X		X		X		X		X		X
¿Se definieron claramente los desenlaces primarios para la evaluación económica?		X	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	

Aspecto a evaluar	Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		McPherson et al 2001		Mihaylova et al. (2006) (23).		Miller et al. (2005) (21).		Oster et al. (1996) (5).		Smith & McBurney (2003) (16).		Szucs et al. (1998) (11).		Tárraga et al. (2001) (14).		Wagner et al. (2009) (26).	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
¿Se definieron los métodos para valorar los estados de salud y otros beneficios?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se dieron detalles sobre las características de los sujetos a partir de los cuales se obtuvieron datos efectividad o utilidad?		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
¿Los cambios en productividad (si son incluidos) son reportados de forma separada?		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
¿La relevancia de los cambios de productividad en la pregunta del estudio es discutida?		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X
¿Las cantidades de recursos son reportados por separado de sus costos unitarios?		X		X	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X
¿Se describió los métodos para estimación de las cantidades y costos unitarios?		X	X		X		X		X	X		X	X		X		X		X		X	
¿La moneda y datos de precios son registrados?	X		X		X		X		X		X		X	X		X		X		X		X
¿Se aportan detalles sobre ajustes por inflación o conversión de moneda?		X		X	X		X		X		X		X	X		X		X		X		X
¿Se aportan detalles del modelo usado?		X		X		X		X	X		X		X	X		X		X		X	X	
¿Se justificó la elección del modelo usado y los parámetros claves?	X		X		X		X	X		X		X	X		X		X		X	X		X
<b>Análisis e interpretación de resultados</b>																						

Aspecto a evaluar	Hirsch et al. (2005) (18).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Lindgren et al. (2005) (19).		McPherson et al 2001		Mihaylova et al. (2006) (23).		Miller et al. (2005) (21).		Oster et al. (1996) (5).		Smith & McBurney (2003) (16).		Szucs et al. (1998) (11).		Tárraga et al. (2001) (14).		Wagner et al. (2009) (26).	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
¿Se definió el tiempo de horizonte de costos y beneficios?	X			X	X		X		X		X		X	X		X		X		X		
¿Se estableció una tasa de descuento?		X		X		X		X	X			X		X		X		X		X	X	
¿Se justificó la elección de la tasa de descuento?		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X	
En caso de no haberse descontado, ¿se aportó algún tipo de justificación?		X		X		X		X		X			X	X				X		X		
¿Se aportaron datos de pruebas estadísticas e intervalos de confianza para datos estocásticos?		X		X	X		X			X		X	X		X			X	X		X	
¿Se realizó análisis de sensibilidad?	X		X		X		X		X		X		X	X				X	X		X	
¿Se justificó la elección de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X		X			X		X		X	X			X	X			X	X		X	
¿Se definió los rangos de las variables sometidas al análisis de sensibilidad?	X		X			X		X		X	X			X	X			X	X			X
¿Las alternativas relevantes fueron comparadas?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se reportó el análisis incremental?	X			X	X			X		X		X		X		X		X			X	
¿Los desenlaces más importantes fueron presentados de forma agregada y desagregada?	X		X		X		X		X		X			X	X		X		X		X	
¿Se proporcionó respuesta a la pregunta?	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	
¿Se proporciona las conclusiones acompañadas de las respectivas salvedades?	X		X		X		X		X		X			X	X		X		X		X	

## Anexo 4. Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos

Herramienta 7-E. Lista de chequeo de Phillips para evaluación de modelos	Caro et al. (1997) (8).		Kirchgässler et al. (1997) (6).		Mihaylova et al. (2006) (23).		Wagner et al. (2009) (26).	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
<b>DIMENSIONES DE CALIDAD</b>								
<b>Problema de decisión</b>								
¿Se ha establecido claramente el problema de decisión?	X		X		X		X	
¿El objetivo de la evaluación y del modelo especificado es consistente con el problema de decisión?	X		X		X		X	
¿Se ha especificado el tomador de decisión principal a quien va dirigido el modelo?	X		X		X		X	
<b>Perspectiva</b>								
¿Se ha establecido y justificado la perspectiva del modelo?	X		X			X	X	
¿Son consistentes los inputs del modelo con la perspectiva establecida?	X		X		X		X	
¿Son los desenlaces del modelo consistentes con la perspectiva y los objetivos de este?	X		X		X		X	
<b>Estructura</b>								
¿Es consistente la estructura del modelo con la teoría de la condición de salud que está siendo evaluada?	X		X		X		X	
¿Las fuentes de los datos usados para desarrollar el modelo han sido especificadas?	X		X		X		X	
¿Las relaciones causales dentro de la estructura del modelo han sido justificadas?	X		X		X		X	
<b>Estrategias y comparadores</b>								
¿Se ha definido claramente las opciones que se evaluarán?	X		X		X		X	
¿Se ha incluido todas las opciones posibles dentro de la evaluación?		X		X		X		X
¿Se ha justificado la exclusión de alguna alternativa posible?	X		X		X			X
<b>Tipo de modelo</b>								
¿Se ha especificado el modelo?	X		X		X		X	
¿El tipo de modelo usado es el adecuado para el problema?	X		X		X		X	
<b>Horizonte temporal</b>								
¿El horizonte temporal usado es suficiente para reflejar todas las diferencias importantes entre las opciones?	X		X		X		X	
¿Se ha especificado y justificado claramente el horizonte temporal del modelo, la duración del tratamiento y la duración de los efectos del tratamiento?		X	X		X		X	
Vías o estados de enfermedades							X	

¿Los estados o vías de la enfermedad reflejan el proceso biológico subyacente de la enfermedad y el impacto de las intervenciones?	X	X	X		X		X	
<b>Duración del ciclo</b>								
¿Ha sido justificado y definido la longitud del ciclo?					X		X	
<b>Identificación de datos</b>								
¿Los métodos para identificación de datos han sido transparentes y apropiados?	X	X	X		X		X	
¿Ha sido justificado la elección del algún tipo particular de fuente de datos?	X	X	X		X		X	
¿Se ha puesto particular atención para identificar aquellos datos usados para los parámetros más importantes del modelo?	X	X	X		X		X	
¿Se ha evaluado adecuadamente la calidad de los datos?	X			X		X	X	
En caso de haber usado opinión de expertos, ¿los métodos han sido descritos y justificados?			X					X
<b>Modelamiento de datos</b>								
¿La metodología de modelamiento de datos está basada y justificada por métodos epidemiológicos y estadísticos?	X		X		X		X	
<b>Datos de base</b>								
¿La elección de datos de base ha sido descrita y justificada?	X		X		X		X	
¿Las probabilidades de transición han sido calculadas apropiadamente?	X		X		X		X	
¿Se han aplicado correcciones de mitad de ciclo tanto a costos como a desenlaces?			X			X	X	
En caso de no haber aplicada correcciones de mitad de ciclo, ¿se justificó su no uso?			X			X		X
<b>Efectos de tratamiento</b>								
Si se han obtenido datos de efecto de tratamiento de estudios clínicos, ¿estos se han sintetizado usando las técnicas adecuadas?	X		X		X		X	
¿Los métodos y supuestos usados para extrapolar resultados de corto plazo para desenlaces finales han sido documentados y justificados? ¿y los supuestos de las alternativas exploradas usando análisis de sensibilidad?	X		X		X		X	
¿Los supuestos respecto al efecto continuado del tratamiento una vez que este ha finalizado han sido documentados y justificados usando un análisis de sensibilidad?	X			X	X		X	
<b>Costos</b>								
¿Los costos han sido descritos y justificados?	X		X		X		X	
¿La fuente de costos ha sido documentada?	X		X		X		X	

¿La tasa de descuento ha sido documentada y justificada?	X			X	X		X	
<b>Utilidades</b>								
¿Los datos de utilidad han sido documentados apropiadamente?		X		X	X		X	
¿Las fuentes de los datos de utilidad han sido documentadas?		X		X	X		X	
¿Han sido descritos adecuadamente los métodos para obtener los datos de utilidad?		X		X	X		X	
<b>Incorporación de datos</b>								
¿Todos los datos del modelo han sido descritos y referenciados?	X		X		X		X	
¿Los supuestos y la elección de datos han sido hechos explícitos y justificados?	X		X		X		X	
¿El proceso de incorporación de datos ha sido transparente?	X		X		X		X	
En caso de haber usado distribuciones para los parámetros, ¿estos han sido descritos y justificados?		X		X			X	
<b>Evaluación de la incertidumbre</b>								
¿Se evaluó los cuatro tipos principales de incertidumbre: (metodológica, estructural, parámetros y heterogeneidad)?	X			X	X			X
En caso de no haberse realizado, ¿se justificó su omisión?				X				X
<b>Incertidumbre metodológica</b>								
La incertidumbre metodológica ha sido manejada corriendo el modelo con supuestos metodológicos diferentes?	X		X		X			X
<b>Incertidumbre estructural</b>								
¿Se evaluó la incertidumbre estructural usando análisis de sensibilidad?	X		X		X		X	
<b>Incertidumbre por heterogeneidad</b>								
¿Se evaluó la incertidumbre por heterogeneidad usando el modelo en subgrupos poblacionales diferentes?	X			X	X		X	
<b>Incertidumbre de parámetros</b>								
¿Los métodos para evaluar la incertidumbre de parámetros han sido apropiados?	X		X		X		X	
Si los parámetros fueron representados por estimaciones puntuales, los rangos usados en el análisis de sensibilidad han sido documentados y justificados?	X			X	X		X	
<b>Consistencia interna</b>								
¿Hay evidencia que la lógica matemática del modelo ha sido evaluada?	X		X		X		X	
<b>Consistencia externa</b>								
¿Los resultados contra-intuitivos han sido explicados y justificados?	X		X		X		X	
Si los resultados del modelos son comparados con datos independientes, ¿son las diferencias explicadas y justificadas?	X			X	X		X	

¿Los resultados han sido comparados con los resultados de otros modelos y las similitudes o diferencias han sido justificadas?	X			X		X	X	
--	---	--	--	---	--	---	---	--

## Anexo 5. Herramienta 11-E. Formato estándar para reportar el marco y la documentación técnica del modelo

<b>DIMENSIONES DE CALIDAD</b>
<b>Define el Problema de decisión</b>
Determinar la relación de costo-efectividad relativa de las estatinas para los pacientes adultos que presentan dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia, para la prevención de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares en Colombia
<b>Define la Perspectiva y justifica su elección</b>
La evaluación económica se hizo según los términos del SGSSS o tercero pagador, dada la dificultad de acceso a información para realizarla desde la perspectiva social
<b>Define la Estructura</b>
Se realizó un modelo de Markov, diseñado para operar por ciclos anuales en donde se describe el curso natural de la enfermedad e incorporó las estrategias por comparar y sus desenlaces. Cada alternativa trae consigo una probabilidad de sobrevivir; desarrollar algún evento cardiovascular o cerebrovascular, cambiar de terapia con estatinas o morir.
<b>Define Estrategias y comparadores y justifica su elección</b>
Los medicamentos a comparar en esta guía, que son las estatinas más ampliamente utilizadas en Colombia y en el mundo, y con la evidencia más sólida de eficacia y efectividad. Según las recomendaciones GDG se seleccionaron de acuerdo al tipo de terapia. Para terapia intensiva: atorvastatina y rosuvastatina Para terapia moderada: atorvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina y rosuvastatina.
<b>Define el Tipo de modelo y justifica su elección</b>
Se escogió un modelo de Cadenas de Markov, este compara las opciones de manejo farmacológico de la dislipidemia, que se hallan disponibles y son comúnmente usadas en Colombia. El modelo considera el curso completo de tratamiento para la etapa de mantenimiento. Al estar dividido por ciclos considera los posibles escenarios en los que se puede encontrar un paciente con dislipidemia el tratamiento farmacológico y seguimiento, y los efectos adversos asociados a las estatinas, así como los desenlaces más frecuentes.
<b>Define el Horizonte de tiempo y justifica su elección</b>
Se utilizaron diferentes horizontes temporales para el tratamiento con estatinas correspondientes a cinco años, diez años y a la expectativa de vida de un paciente con dislipidemia, ya que esto permite capturar diferentes efectos de cada una de las estatinas en el tratamiento de la dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia.
<b>Define estados de enfermedades y justifica su elección</b>
Se espera que el tratamiento con estatinas ayude a reducir la frecuencia de los eventos relacionados con la enfermedad. De acuerdo con esto, cada alternativa trae consigo una probabilidad de sobrevivir; es posible, además, que quienes sobreviven desarrollen algún evento cardiovascular o cerebrovascular, lo cual puede llevarlos a cambiar de terapia con estatinas (si pertenecen al grupo poblacional de terapia moderada con estatinas) o a la muerte. Por otra parte, quienes no enfrentan complicaciones pueden seguir con la medicación, abandonar o morir. Adicionalmente, quienes han dejado de tomarse el medicamento pueden mantenerse en ese estado o fallecer
<b>Define la duración del ciclo</b>
Un año
<b>Realiza Identificación de datos</b>
Todos los datos de los que se hizo uso fueron descritos en la evaluación
<b>Describe el Modelamiento de datos</b>
Se empleó una Cadena de Markov, modelo ampliamente usado en análisis de costo-efectividad
<b>Describe los Datos de base</b>
Se describen y justifican las fuentes de información empleadas.
<b>Define los Efectos de tratamiento</b>
Se espera que el tratamiento con estatinas ayude a reducir la frecuencia de los eventos relacionados con la enfermedad
<b>Define los Costos y fuentes de información</b>
Costos de las estatinas, eventos adversos y enfermedades cerebro o cardiovasculares. Fuentes de información: *Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de 2012 *Sistema Vademécum Med-Informática - Catálogo Farmacéutico Nacional (Sistema VMI-CFN) *Facturas de pacientes con enfermedades cerebro cradvasculares tratados en una institución prestadora de servicios de salud de Bogotá
<b>Define Utilidades y justifica su elección</b>
Dado que para Colombia no se cuenta con información válida sobre las preferencias de la población general sobre los diferentes estados de salud considerados en esta guía, en el modelo las ponderaciones de utilidad fueron

tomadas de los estudios más relevantes publicados en la literatura
<b>Incorporación de datos</b>
Todos los datos empleados en el modelo han sido referenciados: se tomó información de SISMED, VMI-CFN, facturas de cuatro instituciones hospitalarias, el manual tarifario del ISS de 2001 y literatura científica. Adicionalmente, se hacen explícitos los supuestos y la razón de su planteamiento
<b>Realiza Evaluación de la incertidumbre</b>
Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad univariados para determinar si la incertidumbre de los parámetros puede modificar las conclusiones de estudio. Adicionalmente, se condujo un análisis de sensibilidad probabilístico en el que se permitió la variación de todos los parámetros al mismo tiempo.
<b>Incertidumbre metodológica</b>
No se realizó un análisis de incertidumbre metodológica, puesto que cambios en los supuestos del modelo no afectan el efecto del tratamiento.
<b>Incertidumbre estructural</b>
Como se mencionó anteriormente, se condujeron análisis de sensibilidad para evaluar la incertidumbre estructural
<b>Incertidumbre por heterogeneidad</b>
Para evaluar la heterogeneidad, se escogieron dos subgrupos, pacientes con indicación de terapia con estatinas moderada y terapia con estatinas intensiva. En primera instancia, porque la presente guía diferencia el tratamiento entre los sujetos con diferentes niveles de riesgo, así mismo, esta diferencia en el tratamiento puede implicar grandes diferencias en la razón de costo efectividad de cada uno de los medicamentos evaluados.
<b>Incertidumbre de parámetros</b>
Se llevo a cabo un análisis probabilístico, en el cual se asumió distribuciones de probabilidad para los parámetros.
<b>Consistencia interna</b>
La lógica de la matemática fue revisada por los integrantes del equipo económico del GDG
<b>Consistencia externa</b>
Ninguno de los resultados muestran ser contra intuitivos. Así mismo, dado que en el país no se ha conducido una evaluación de costo-efectividad comparando todos las estatinas que contempla esta guía, no se ha analizado su consistencia externa.

# Sección III

## Elementos para la implementación

# Recomendaciones para la difusión, diseminación, adopción e implementación de la guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años\*

Andrés Duarte Osorio<sup>27</sup>

Natalia Sánchez Díaz<sup>28</sup>

Enero de 2014

**Componente:** Recomendaciones para la diseminación, difusión, adopción e implementación de la guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años.

## 1. Introducción

Este documento contiene las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la GPC para la prevención, la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. Dichas recomendaciones son globales y deben articularse con el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia.

Tal como lo describe la Guía Metodológica para la Elaboración de las Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano, una GPC se define como “Un documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud” (1). De esta forma, las GPC brindan ayuda para orientar las conductas clínicas, pero sin que puedan reemplazar el juicio clínico en cada contexto específico, ni llegar a restringir la práctica clínica.

Una GPC corresponde en sí misma a una tecnología, y, por lo tanto, su implementación debe contemplar el desarrollo de metodologías y de técnicas propias de incorporación en un servicio de salud, en una

---

\* La estructura del presente documento tiene incorporadas recomendaciones concertadas por el grupo de trabajo de la Alianza CINETS, conformado para el diseño y la formulación de un documento marco de implementación.

<sup>27</sup> Médico cirujano, especialista en medicina familiar, y magíster en epidemiología clínica, Pontificia Universidad Javeriana. Profesor asociado, Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>28</sup> Médica cirujana, especialista en psiquiatría general, Pontificia Universidad Javeriana. Máster en Salud Pública Internacional, Universidad Autónoma de Barcelona.

comunidad o en una organización. En todo el mundo se reconoce que disponer de un documento de GPC basada en las mejores evidencias disponibles, aun siendo desarrollada por grupos nacionales y aplicables al contexto local, no es suficiente para su uso en la práctica clínica. Trasladar el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de las GPC a las decisiones que se toman y a las acciones que se llevan a cabo frente a situaciones clínicas definidas implica, por lo general, procesos conducentes a modificar los comportamientos de los usuarios finales. Las personas responsables de prestar los servicios de salud y los pacientes seguirán las recomendaciones contenidas en las GPC si las conocen y tienen la habilidad para aplicarlas (2,3).

El proceso general de implementación de las recomendaciones siempre estará influenciado por el contexto. Incluir la totalidad de las condiciones especiales de cada organización o institución supera fácilmente el alcance de este documento. Sin embargo, en él se resumirán aspectos generales y particulares que puedan servir de base para que los equipos implementadores mejoren la posibilidad de lograr que las recomendaciones incluidas en la presente GPC puedan utilizarse en la práctica clínica.

## 2. Definición de términos utilizados referentes a implementación de GPC

Los conceptos referentes a la implementación de GPC a menudo se utilizan de forma indiscriminada, y en múltiples ocasiones, como sinónimos, lo cual crea problemas de comunicación y de distorsión en los mensajes que se pretende transmitir. La terminología utilizada en este documento se basa en las definiciones más comúnmente referenciadas en la literatura especializada (4).

- **Difusión:** Se refiere a los procesos de distribución de información que permiten dar a conocer la GPC. Las actividades utilizadas más a menudo incluyen la presentación en medios masivos de comunicación; reuniones o eventos a escala nacional, regional, local o institucional; montaje en portales web, o envío de copias impresas.
- **Diseminación:** Es un proceso más activo. Incluye actividades tendientes a mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios finales de las GPC, por ejemplo, mediante la realización de talleres, la discusión de casos clínicos o el planteamiento de escenarios de simulación.
- **Implementación:** Tiene como fin trasladar las recomendaciones teóricas contenidas en las recomendaciones de la GPC al quehacer de la práctica clínica. Implica estrategias de comunicación efectiva, conjuntamente con estrategias y actividades tendientes a identificar y superar las barreras del entorno, para poner en marcha las recomendaciones propuestas.
- **Adopción:** Hace referencia a la decisión institucional para incluir en la práctica clínica las recomendaciones contenidas en las GPC.

### 3. Objetivos

Las recomendaciones contenidas en este documento se proponen presentar estrategias y actividades globales que permitan:

- Llevar a la práctica las recomendaciones contenidas en la GPC.
- Identificar posibles barreras intrínsecas y extrínsecas.
- Priorizar las recomendaciones que se vayan a implementar y ofrecer estrategias de solución a las barreras identificadas, así como facilitadores para su implementación.
- Estimular el uso de un sistema de seguimiento, evaluación y control que permita identificar tendencias y valorar el impacto en salud logrado con la implementación de la GPC.

### 4. Alcance

Las recomendaciones contenidas en esta GPC van dirigidas a adultos mayores de 18 años de edad, en riesgo de dislipidemia o con el diagnóstico establecido de dislipidemia. Está diseñada para médicos especialistas y todo el personal clínico asistencial que tenga a su cargo la prevención, la detección temprana, la atención integral y el seguimiento de las dislipidemias en el adulto, en los diferentes niveles de atención. Esto incluye a:

- Los médicos de atención primaria (médicos generales e internistas generales), los especialistas (cardiólogos, endocrinólogos, expertos en dislipidemias, expertos en riesgo cardiovascular), y, en general, a toda la población médica que tiene como una de sus responsabilidades el tamizado y el manejo inicial o la remisión del paciente con dislipidemia.
- El personal del área de la salud que trabaja con riesgo cardiovascular o en clínicas de atención primaria, de hipertensión, de dislipidemias, de diabetes o de riesgo cardiovascular, así como a quienes trabajan en programas de promoción y prevención de la salud.
- Los especialistas en nutrición y nutrición clínica, así como los grupos de apoyo a pacientes con dislipidemias, diabetes, hipertensión arterial o riesgo cardiovascular.
- El personal de las aseguradoras y de prestadores de servicios de salud, en sus programas de promoción y prevención, tamizado y control de prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.
- Los pacientes con dislipidemias o con riesgo cardiovascular aumentado.
- La población general, para la prevención y la identificación temprana de dislipidemias, así como la identificación de otros factores de riesgo para enfermedad coronaria y cerebrovascular.

Las recomendaciones generadas solo serán aplicables en el contexto nacional.

## 5. Identificación de barreras y facilitadores

En el contexto de implementación de GPC, se consideran barreras los factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica, y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas. Pueden ser *intrínsecas* (las que hacen referencia a la metodología de elaboración y presentación de la GPC misma) o *extrínsecas* (las que hacen referencia al contexto en el cual se implementará la GPC). Por otro lado, se consideran *facilitadores* los factores que propician o favorecen los cambios.

Existen diferentes propuestas de clasificación y de marcos teóricos para el estudio de barreras y facilitadores (5,6). De igual forma, los manuales de implementación de GPC en el mundo entero proponen diversas estrategias y actividades para su abordaje (7,8). No obstante, en general, se puede asumir que tanto las barreras como los facilitadores tienen relación con características propias de las guías, con las creencias, las actitudes y las prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o bien, con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación de las GPC.

La identificación y la valoración de barreras y facilitadores permitirán ejecutar un plan local de implementación, centrado en los factores con mayor probabilidad de éxito, pertinente al contexto, sin que se requiera intervenir todos los factores potenciales o todos los factores encontrados (9).

Las técnicas utilizadas más a menudo para identificar barreras y facilitadores incluyen tormentas de ideas (10), técnicas basadas en la metodología Delphi (11,12), grupos nominales (13), encuestas (14), entrevistas (15,16), grupos focales (10,17-19), observaciones directas (20), estudios de casos (21,22) y exploración con informantes clave (19). Habitualmente se requiere utilizar dos o más de las técnicas señaladas (referencias) para favorecer la fiabilidad, la precisión, la aceptabilidad y la generalización de la información obtenida.

De acuerdo con el grupo Cochrane de efectividad de la práctica y organización del cuidado (EPOC), las intervenciones dirigidas a superar las barreras pueden resumirse en los siguientes aspectos (tabla 1).

**Tabla 1. Resumen de intervenciones dirigidas a superar barreras**

Intervenciones sobre los profesionales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distribución de materiales educativos.</li> <li>• Sesiones formativas.</li> <li>• Procesos de consenso local.</li> <li>• Visitas de un facilitador.</li> <li>• Participación de líderes locales de opinión.</li> <li>• Intervenciones mediadas por pacientes.</li> <li>• Auditoría y retroalimentación.</li> <li>• Uso de recordatorios.</li> <li>• Uso de medios de comunicación masivos.</li> </ul>
Intervenciones financieras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incentivos* profesionales o institucionales.</li> <li>• Incentivos* al paciente.</li> </ul>
Intervenciones organizacionales	<p>Pueden incluir cambios en las estructuras físicas de las unidades de atención sanitaria, en los sistemas de registro médico o en la titularidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientada hacia los profesionales.</li> <li>• Orientada hacia los pacientes.</li> <li>• Estructurales.</li> </ul>
Intervenciones regulatorias	<p>Cualquier intervención que tenga como objetivo cambiar la prestación o el costo del servicio de salud mediante una ley o una norma.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios en las responsabilidades del profesional.</li> <li>• Manejo de las quejas de los pacientes.</li> <li>• Acreditación.</li> </ul>

\*Los incentivos pueden ser positivos (como bonificaciones o primas) o negativos (por ejemplo, multas).

Fuente: Adaptado de: Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC) (23).

Estas intervenciones y muchas otras que se les derivan han sido estudiadas. En general, se concluye que algunas estrategias de implementación resultan más efectivas que otras, que ninguna de ellas de forma individual garantiza un proceso de implementación exitoso y que las intervenciones múltiples pueden tener una mayor probabilidad de éxito. En la tabla 2 se presenta un resumen de efectividad de diversas estrategias de implementación.

**Tabla 2. Efectividad de algunas estrategias de implementación de una GPC**

Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	Poco o no efectiva	Efectividad variable	Efectividad demostrada
Auditoria y retroalimentación				X
Diseminación de materiales educativos		X		
Disponibilidad on-line del material	X			
Educación a grupos por medio de conferencias de expertos			X	
Encuentros educacionales didácticos		X		
Encuentros educacionales interactivos				X

Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	Poco o no efectiva	Efectividad variable	Efectividad demostrada
Incentivos financieros	X			
Intervenciones administrativas	X			
Intervenciones mediadas por pacientes			X	
Intervenciones multi-estratégicas				X
Intervenciones por medios masivos				X
Líderes de opinión local			X	
Materiales escritos en revistas médicas o en publicaciones locales			X	
Sistema de calidad continuada	X			
Sistemas de recordación computarizada y otros mecanismos de recordación				X
Visitas educacionales individuales				X

## 6. Priorización de recomendaciones de la GPC para la prevención, la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años

De acuerdo con los criterios propuestos por la guía metodológica\*, a continuación se presenta la matriz de priorización de recomendaciones de la GPC:

**Tabla 3. Priorización de las recomendaciones de la GPC para la prevención, la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años**

No. Pregunta clínica	1	2	2	2	2	2	2	2	3	4	4	5	6	6	7	7	8	8	8	9	9	9	10	10	10	10	10	11	11	12	12	12	13	14	14	14	14	14	14	14	14					
Dimensión de Priorización / Recomendación	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	1	2	1	1	2	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	1	2	3	1	1	2	3	4	5	6	7	8				
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	N	N	S	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	N			
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
Promueve la equidad y elección de los pacientes	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
La intervención hace parte de la atención estándar	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	N	S	N	S	N	N	N	S	N	N	S	N	S		
Implica cambios en la oferta de servicios	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	N		
Implica un cambio en la práctica	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S		
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Dificultades específicas en el proceso de implementación	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	N	
Otras: Fuerza de la evidencia	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	F	F	D	F	F	D	F	D	F	D	F	D	F	D	D	D	F	D	F	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D		
Priorizada?	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N:No, S:Si, D:Débil, F:Fuerte

## 7. Identificación de barreras y facilitadores para la implementación de las recomendaciones priorizadas:

Barreras	Facilitadores y estrategias de solución
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistencia al cambio.</li> <li>• Uso de “modelos tradicionales” de evaluación de personas con riesgo de dislipidemia o con dislipidemia diagnosticada que no incluyen métodos formales ni utilización de ecuaciones.</li> <li>• Tiempo limitado de consulta médica en atención primaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Facilitadores:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Facilidad y baja complejidad para la toma de muestras sanguíneas y para la medición de fracciones lipídicas.</li> <li>○ Disponibilidad nacional de tecnologías para medir las fracciones lipídicas.</li> <li>○ Facilidad con el cumplimiento de condiciones de ocho horas de ayuno, indispensables para medir las fracciones lipídicas.</li> <li>○ Familiaridad del personal médico con la interpretación de resultados de las fracciones lipídicas.</li> <li>○ Disponibilidad del software para calcular el riesgo global de eventos coronarios a diez años en portales web; por ejemplo: <a href="http://www.hp2010.nhlbihin.net/atpIII/calculator.asp">www.hp2010.nhlbihin.net/atpIII/calculator.asp</a></li> </ul> </li> <li>• <b>Estrategias de solución:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Difusión masiva de las recomendaciones generadas.</li> <li>○ Facilitar las herramientas y las estrategias que permitan al personal encargado de evaluar a los pacientes con riesgo o con diagnóstico de dislipidemia el uso de escalas de evaluación de riesgo.</li> <li>○ Facilitar el acceso de los pacientes a los estudios, los tratamientos o las consideraciones pertinentes sugeridas en esta guía.</li> <li>○ Brindar apoyo, por parte del personal administrativo, los aseguradores en salud y el personal médico, en la implementación de recomendaciones y del uso racional de estrategias de manejo.</li> <li>○ Disponer de un tiempo razonable de consulta médica (probablemente, 30 minutos) para explicarle al paciente su riesgo, su pronóstico, su tratamiento y las metas del manejo.</li> </ul> </li> </ul>

## 8. Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC

Los indicadores propuestos a continuación pretenden apoyar el proceso de implementación, evaluar la adherencia a las recomendaciones y valorar el impacto de la GPC. En la medida en que la información obtenida sea oportuna, confiable y precisa, estos podrán utilizarse como insumo para retroalimentar el proceso de implementación y favorecer el desarrollo de las GPC. Para racionalizar esfuerzos e inversión de recursos, es necesario que dichos indicadores se articulen con el Sistema Obligatorio de Garantía de

Calidad (SOGC); de manera específica, en el componente de Sistema de Información para la Calidad (SIC).

El tablero de indicadores se estructuró de acuerdo con la guía metodológica agrupándolos en las siguientes categorías:

1. **De estructura:** Se refiere a las características del sistema de salud que afectan la capacidad del sistema para cumplir con las necesidades de atención en salud de los pacientes y las comunidades.
2. **De proceso:** Describen el proceso de implementación de las recomendaciones de las GPC; además, miden la adherencia a procesos o recomendaciones dadas por una GPC y que están asociados a resultados en salud.
3. **De resultado:** Describen las consecuencias o los desenlaces en salud de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Estos indicadores reflejan el efecto del proceso de atención en la salud y en el bienestar de los pacientes (4). Los indicadores de desenlace pueden ser intermedios cuando reflejan cambios en variables biológicas asociadas a desenlaces finales en salud. En general, se prefieren estos últimos, pero los indicadores intermedios se presentan usualmente de forma más temprana; por eso, también son relevantes (ver tabla 1).

**Tabla 1. Indicadores de seguimiento de la implementación de la GPC**

Tipo de Indicador	Nombre del indicador	Operacionalización	Periodicidad	Fuente primaria	Meta
<b>Estructura</b>	Porcentaje de laboratorios clínicos que cumplen estándares en la técnica de medición de colesterol y de fracciones de colesterol	(Número de laboratorios clínicos que cumplen estandar / Número de laboratorios clínicos que toman muestras para medición de fracciones lipídicas) x 100	Anual	Ministerio de Salud y Protección Social	Primer año: 50% Tercer año: 100%
<b>Proceso</b>	Porcentaje de pacientes con antecedente de infarto de miocardio (Código CIE-10, I 25.2) que reciben terapia de alta intensidad con estatinas	(Número de pacientes con antecedente de infarto de miocardio que reciben terapia de alta intensidad con estatinas / Número de pacientes con antecedente de infarto de miocardio)*100	Anual	IPS	Primer año: 50% Tercer año: 95%

Tipo de Indicador	Nombre del indicador	Operacionalización	Periodicidad	Fuente primaria	Meta
	Porcentaje de personas con edad mayor o igual a 45 años, en quienes se ha clasificado riesgo cardiovascular	(Número de personas con edad mayor o igual a 45 años en quienes se ha clasificado el riesgo cardiovascular con la ecuación de Framingham / Número de personas con edad mayor o igual a 45 años, a mitad del año)*100	Semestral	IPS	Primer año: 30% Tercer año: 70%
<b>Resultado</b>	Incidencia de infarto agudo de miocardio (Códigos CIE-10, I21 e I22) en personas con edad mayor o igual a 45 años	(Número de pacientes con edad mayor o igual a 45 años que presentan un infarto agudo de miocardio durante el año / Número de personas con edad mayor o igual a 45 años a mitad del año)*100000	Anual	Ministerio de Salud y Protección Social	Primer año: Por definir Tercer año: Por definir
	Mortalidad por infarto agudo de miocardio en personas con edad mayor o igual a 45 años	(Número de personas con edad mayor o igual a 45 años que mueren por infarto agudo de miocardio durante el año / Número de personas con edad mayor o igual a 45 años a mitad del año)*100000	Anual	Ministerio de Salud y Protección Social	Primer año: 244 por 100000 Tercer año: Por definir

## Referencias

1. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Tercer borrador, 2013.
2. Grimshaw J, Rusell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. Lancet. 1993;1342:317-22.
3. Committee to Advise the Public Health service on Clinical Practice Guidelines. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington: National Academy Press; 1990.
4. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ. 1997;157:408-16.

5. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999;282:1458-65.
6. Grupo de trabajo sobre implementación de GPC. Implementación de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-02
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50, A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2011.
8. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines. New Zealand; 2001.
9. vanBokhoven MA, Kok G, van der WT. Designing a quality improvement intervention: a systematic approach. *QualSaf Health Care*. 2003;12:215-20.
10. Flottorp S, Oxman AD. Identifying barriers and tailoring interventions to improve the management of urinary tract infections and sore throat: a pragmatic study using qualitative methods. *BMC Health Serv Res*. 2003;3:3
11. Anselm AH, Palda V, Guest CB, et al. Barriers to communication regarding end-of-life care.: perspectives of care providers. *J CritCare*. 2005;20:214-23.
12. Ortiz M del R, Álvarez-Dardet C, Ruiz MT, et al. Identificación de barreras a las políticas de nutrición y alimentación en Colombia: estudio por el método Delfos. *Rev Panam Salud Pública*. 2003;14:186-92.
13. Davis R, Turner E, Hicks D, et al. Developing an integrated career and complementency framework for diabetes nursing. *J ClinNurs*. 2008;17:168-74.
14. Newton PJ, Halcomb EJ, Davidson PM, et al. Barriers and facilitators to the implementation of the collaborative method: reflections for a single site. *Qual Saf Health Care*. 2007;16:409-14.
15. Kedward J, Dakin L. A qualitative study of barriers to the use of statins and implementation of coronary heart disease prevention in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53:684-9.
16. Hobbs FD, Erhard L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physician in five European countries: the reassessing European attitudes about cardiovascular treatment (REACT) survey. *FamPrac*. 2002;19:596-604.
17. Robertson N, Baker R, Hearnshaw H. Changing the clinical behavior of doctors: a psychological framework. *Qual Health Care*. 1996;5:51-4.
18. Flores G, Lee M, Bauchner H, et al. Pediatricians' attitudes, beliefs, and practices regarding clinical practice guidelines: a national survey. *Pediatrics*. 2000;105:496-501.
19. Wan Q, Harris MF, Zwar N, et al. Sharing risk management: an implementation model for cardiovascular absolute risk assessment and management in Australia general practice. *Int J ClinPract*. 2008;62:905-11.

20. Freeman J, Loewe R. Barriers to communication about diabetes *mellitus*. Patients' and physicians' different view of the disease. J FamPract. 2004;49:507-12.
21. Wiene-Ogilvie S, Huby G, Pinnock H, et al. Practice organizational characteristics can impact on compliance with the BTS/SIGN asthma guideline: qualitative comparative case study in primary care. BMC FamPract. 2008;9:32.
22. DeGross A, Boehm J, Goode Green S, Holden D, et al. Facilitators and challengers to start-up of the colorectal cancer screening demonstration program. Prev Chronic Dis. 2008;5:A39.
23. Cochrane. Effective Practice and Organization of Care Group (EPOC) [internet]. 2012 [citado 2013 dic. 15]. Disponible en: [www.epoc.cochrane.org](http://www.epoc.cochrane.org)

# Anexos

## Sección I

### Anexo 1

### Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación del grupo desarrollador de la guía

Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años.

Miembro del equipo	Presencia de interés(es) potencialmente conflictivo(s)		Tipo de interés(es) potencialmente conflictivo(s) Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía			Toma de decisión comité general		Aspectos en los que no podrá participar
	No	Si		Participación	Limitación parcial	Presentación a comité general	Limitación parcial	Exclusión	
Oscar Muñoz		X	<p>Intereses económicos personales: Apoyo para la realización y publicación de estudios en páncreas artificial (bomba de insulina). Medtronic.</p> <p>Intereses económicos no personales: Coordinador de la unidad de clínica hospitalaria del HUSI. Apoyo logístico ocasional para actividades académicas.</p> <p>Intereses económicos personales de un familiar: Mi familiar ha realizado un consultoría o trabajo para la industria de la salud que implica un pago regular u ocasional en efectivo o en especie en los anteriores 12 meses a la firma de la declaración de intereses. (Esposa</p>		X		X		Limitación para participar en las preguntas de evaluación de ezetimibe.

			trabaja como gerente de acceso de mercados. MSD Abbott).						
Daniel Fernández		X	Intereses económicos personales: Patrocinio para asistir al congreso panamericano de reumatología, Punta Cana Abril de 2012. Speaker de Laboratorios Lilly en el tema: tratamiento de osteoporosis.	X					NA
Ángel Alberto García Peña.		X	Intereses económicos personales: Congreso Colombiano de Cardiología 2009, 2011 (Sanofi Aventis). Investigación contratada. Hospital Universitario San Ignacio. Investigador secundario (Sanofi-Aventis. Merck. El Lilly. GlaxoSmithKline. Shering-Plough).  Intereses económicos no personales: Fiscal médico. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Capitulo central. 2012-2014 (Bayer, Biotoscana, Pfizer, AstraZeneca).		X		X		Limitación para participar en las preguntas de evaluación de estatinas, ezetimibe, fibratos y resinas de intercambio.
Yadira del Carmen Villalba		X	Intereses económicos personales: Congresos médicos varios. MSD, ABBOT, Boehringer, lafranco, Merck Alemana, Sanofi, Roche. Charlas de lanzamiento de medicamentos. Boehringer, MSD, Sanofi, Roche, AstraZeneca,  Intereses económicos no personales: Presidenta de la Asociación Colombiana de Endocrinología.  Intereses no económicos personales: He dado mi opinión clara sobre alguna intervención o producto en evaluación de esta GPC, derivado como conclusión	X					NA

			de un proyecto de investigación de efectividad clínica o estudios de investigación científica: Speaker forum. AstraZeneca. MSD.						
Gregorio Sánchez Vallejo.		X	Intereses económicos personales: Congresos médicos varios y ponente de charlas de formación médica. MSD, Boehringer, AstraZeneca, Procaps, Pfizer, Novartis, Bayer.  Recibí apoyo y financiación para investigación por parte de la industria: Estudios Clínicos Controlados fase III-IV (MSD, Boehringer, AstraZeneca, Procaps, Pfizer, Novartis, Bayer).		X		X		Limitación para participar en las preguntas de evaluación de estatinas, fibratos, omega 3 y ezetimibe.
Álvaro Ruiz Morales		X	Intereses económicos personales: Congreso de la European Atherosclerosis Society (Lafrancol). Congreso de la American Heart Association (Roche). Congreso Colombiano de Medicina Interna. (AstraZeneca, Synthesis)	X					NA
Juan Manuel Arteaga Diaz		X	Intereses económicos personales: Simposio "5th Beyond Quality Forum and 2nd Public Health Forum Meeting" en Cancún México 2012. (Sanofi Aventis)  Hago parte del "Advisory board" del laboratorio Sanofi Aventis.		X		X		Limitación para participar en las preguntas de evaluación de estatinas, ezetimibe, fibratos y resinas de intercambio.

Juan Manuel Toro Escobar		X	<p>Intereses económicos personales: Congreso de la American Heart Association (MSD). Congreso de Diabetes (Sanofi). Congreso Colombiano de Cardiología (Pfizer). Speaker de AstraZeneca, MSD.</p> <p>Intereses económicos no personales: Cursos de actualización en medicina interna-Universidad de Antioquia 2010 y 2012. (Sanofi, MSD, Bayer, Lafrancol).</p>	X					NA
Pablo Aschner		X	<p>Intereses económicos personales: He recibido apoyo para asistir/participar en los principales congresos internacionales de diabetes (ADA, EASD, IDF) que tienen lugar anualmente. Novo Nordisk, MSD, Sanofi.</p> <p>He recibido honorarios como ponente en actividades organizadas por la industria como simposios y reuniones de asesoría (advisory boards) a nivel Nacional e internacional. Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Lilly, Boehringer, GSK, Astra Zeneca, Italmex.</p> <p>He recibido grants de la industria para llevar a cabo investigación propia y he recibido honorarios por participar como investigador principal en investigación originada en la industria. MSD, Sanofi.</p> <p>Fuí accionista en una compañía farmacéutica nacional hasta hace 2 años. Metlen Farma.</p>		X		X		Limitación para participar en las preguntas de evaluación de estatinas, ezetimibe, fibratos y resinas de intercambio.

			Intereses económicos no personales: Dirijo la Oficina de Investigaciones del Hospital Universitario San Ignacio y de la Asociación Colombiana de Diabetes donde debo supervisar todos los protocolos contratados con la Industria Farmacéutica. Prácticamente todas las Industria Farmacéuticas multinacionales.						
Alonso Merchán Villamizar		X	Intereses económicos personales: Congresos médicos varios (American college of Cardiology, American Heart Association, Congreso Europeo de Cardiología). Boehringer, Pharma, MSD, Lafrancol. Recibí honorarios como ponente en conferencia sobre Hipertensión Arterial (MSD).  Recibí apoyo y financiación para investigación en trabajo sobre metas en perfil lipídico 2011-2012 (Schering-Plough).		X		X		Limitación para participar en las preguntas de evaluación de ezetimibe.
Angélica Higuera Moreno	X			X					NA
Néstor Correa González	X			X					NA
Lucila Cáceres Carreño	X			X					NA
María Fernanda Medina Ramos		X	Intereses económicos personales: Tengo derecho a pensión adquiridos por trabajos anteriores en la industria de la salud.	X					NA
Erica Mancera	X			X					NA

Soto									
Jorge Moreno Collazos	X			X					NA
Claudia Angarita Gómez		X	Intereses económicos personales: Congreso ASPEN-ESPEN (Abbott). Accionista de Bariatric and nutritional support.  Intereses económicos no personales: Directora de Cecni (actividades financiadas por la industria farmacéutica y alimenticia. Abbott, Amarey, Lafrancol).	X					NA

## Anexo 2

### Graduación de desenlaces y definición de preguntas clínicas con estructura PICO

#### Pregunta clínica 1

**A.** ¿En población adulta con dislipidemia, cual es el impacto de aumentar el ejercicio supervisado, comparado con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?

**B.** ¿En población adulta con dislipidemia, cual es el impacto de aumentar el ejercicio no supervisado, comparado con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?

<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>
Adultos >18 años con dislipidemia.	A. Aumentar el ejercicio supervisado. B. Aumentar el ejercicio no supervisado.	No hacerlo.	1. % de cambio en los niveles de las fracciones lipídicas. 2. Mortalidad. 3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV). 4. Aumento de la capacidad de ejercicio. 5. Impacto en el peso corporal. 6. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.

#### Desenlaces pregunta clínica 1

<b>Desenlaces críticos</b>	<b>Desenlaces importantes</b>
2. Mortalidad.	1. % de cambio en los niveles de las fracciones lipídicas.
3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).	4. Aumento de la capacidad de ejercicio.
	5. Impacto en el peso corporal.
	6. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.

## Pregunta clínica 2

¿En población adulta con dislipidemia, cual es el impacto de diferentes tipos de dieta (Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH, dieta mediterránea, dieta baja en grasas, dieta modificada en grasas y dieta combinada, baja y modificada en grasas) y consejería nutricional, comparado con no hacerlo, sobre los siguientes eventos?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con dislipidemia.	DASH. Dieta mediterránea. Dieta baja en grasas. Dieta modificada en grasas. Dieta combinada. Consejería nutricional.	No hacerlo.	1. % de cambio en los niveles de las fracciones lipídicas. 2. Mortalidad. 3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV). 4. Impacto en el peso corporal. 5. Adherencia.

Desenlaces pregunta clínica 2

Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
2. Mortalidad.	1. % de cambio en los niveles de las fracciones lipídicas.
3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).	4. Impacto en el peso corporal.
	5. Adherencia.

## Pregunta clínica 3

En población adulta en Colombia ¿cuál es la estrategia más adecuada de tamización de dislipidemia (medición del perfil lipídico completo comparado con medición de colesterol total)?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años.	Medición de colesterol total.	Medición del perfil lipídico completo.	<i>Desenlaces Iniciales:</i> 1. Verdaderos positivos, verdaderos negativos. 2. Falsos positivos, falsos negativos.  <i>Desenlaces importantes para los pacientes:</i> 3. Mortalidad. 4. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).

Esta pregunta se responderá por consenso de expertos.

### Pregunta clínica 4

¿En población Colombiana, el inicio de tamización para dislipidemia a los 45 años, comparado con su realización antes de esta edad, disminuye el riesgo de mortalidad o eventos cardio o cerebrovasculares?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años.	Tamización para dislipidemia a los 45 años.	Tamización antes de los 45 años.	<i>Desenlaces Iniciales:</i> 1. Verdaderos positivos, verdaderos negativos. 2. Falsos positivos, Falsos negativos.  <i>Desenlaces importantes para los pacientes:</i> 3. Mortalidad. 4. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).

Esta pregunta se responderá por consenso de expertos.

### Pregunta clínica 5

¿En población Colombiana, el modelo de Framingham, comparado con los modelos PROCAM y SCORE, tiene mejor desempeño en la predicción de desenlaces cardio y cerebrovasculares en pacientes con diagnóstico de dislipidemia?

*\*Pregunta de factores de riesgo*

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con dislipidemia.	Modelo de Framingham.	Modelos PROCAM y SCORE.	Generar categorías de riesgo con implicaciones terapéuticas.

### Pregunta clínica 6

¿En población adulta Colombiana con dislipidemia, cuáles deben ser las metas de las fracciones lipídicas, según los niveles de riesgo detectados, para disminuir la incidencia de eventos cardio o cerebrovasculares?

*\*Pregunta de factores de riesgo*

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con dislipidemia.	*	*	Generar categorías de riesgo con implicaciones terapéuticas.

Esta pregunta se responderá por consenso de expertos, teniendo en cuenta las categorías de riesgo generadas en la pregunta clínica 5.

### Pregunta clínica 7

¿En población adulta con hipercolesterolemia, el uso de estatinas, comparado con no usarlas, produce cambios sobre los siguientes eventos?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con hipercolesterolemia.	Uso de estatinas.	No manejo farmacológico.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niveles de fracciones lipídicas.</li> <li>2. Mortalidad.</li> <li>3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).</li> <li>4. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> <li>5. Toxicidad hepática.</li> <li>6. Miopatía.</li> <li>7. Cáncer.</li> <li>8. Demencia.</li> <li>9. DM.</li> </ol>

Desenlaces pregunta clínica 7

Desenlaces críticos	Desenlaces importantes	Desenlaces no importantes
5. Mortalidad.	1. Niveles de fracciones lipídicas.	8. Demencia.
3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).	4. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.	
	5. Toxicidad hepática.	
	6. Miopatía.	
	7. Cáncer.	
	9. DM.	

## Pregunta clínica 8

**A.** ¿En población adulta con dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia, el uso de fibratos, comparado con no usarlos, produce cambios sobre los siguientes eventos?

**B.** ¿En población adulta con hipertrigliceridemia aislada, o dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia, el uso de estatinas combinadas con fibratos, comparado con estatinas, produce cambios sobre los siguientes eventos?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con hipertrigliceridemia aislada o dislipidemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia.	A. Uso de fibratos. B. Uso de estatinas combinadas con fibratos.	A. No tratamiento. B. Uso de estatinas.	1. Niveles de fracciones lipídicas. 2. Mortalidad. 3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV). 4. Miopatía. 5. Toxicidad hepática. 6. Colelitiasis. 7. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.

Desenlaces pregunta clínica 8

Desenlaces críticos	Desenlaces importantes	Desenlaces no importantes
2. Mortalidad.	1. Niveles de fracciones lipídicas.	6. Colelitiasis.
3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).	4. Miopatía.	
	5. Toxicidad hepática.	
	7. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.	

## Pregunta clínica 9

¿En población adulta con dislipidemia mixta, el uso de ácido nicotínico combinado con estatinas, comparado con ácido nicotínico solo, o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con dislipidemia mixta.	Uso de ácido nicotínico combinado con estatinas.	Uso de ácido nicotínico como monoterapia.  No manejo farmacológico.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Niveles de fracciones lipídicas.</li> <li>Mortalidad.</li> <li>Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).</li> <li>Rubicundez.</li> <li>% pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> </ol>

Desenlaces pregunta clínica 9

Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
2. Mortalidad.	1. Niveles de fracciones lipídicas.
3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).	4. Rubicundez.
	5. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.

### Pregunta clínica 10

¿En población adulta con dislipidemia mixta, el uso de omega 3 asociado con manejo estándar (estatinas), comparado con el uso de omega 3 solo o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con dislipidemia mixta.	Uso de omega 3 asociado con estatinas.	Uso de omega 3 solo o ninguna intervención.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Niveles de fracciones lipídicas.</li> <li>Mortalidad.</li> <li>Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).</li> <li>Olor a pescado.</li> <li>% pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> </ol>

Desenlaces pregunta clínica 10

Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
2. Mortalidad.	1. Niveles de fracciones lipídicas.
3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).	4. Olor a pescado.
	5. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.

## Pregunta clínica 11

¿En población adulta con hipercolesterolemia, quienes tienen contraindicación de estatinas o no las toleran, el uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares, comparado con terapia combinada con estatinas o con ninguna intervención, produce cambios sobre los siguientes eventos?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con hipercolesterolemia, quienes tienen contraindicación de estatinas o no las toleran.	Resinas secuestradoras de ácidos biliares.	Uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares en combinación con estatinas.  Ninguna intervención.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Niveles de fracciones lipídicas.</li> <li>2. Mortalidad.</li> <li>3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).</li> <li>4. Estreñimiento.</li> <li>5. Adherencia.</li> <li>6. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.</li> <li>7. Interacciones medicamentosas.</li> </ol>

Desenlaces pregunta clínica 11

Desenlaces críticos	Desenlaces importantes	Desenlaces no importantes
2. Mortalidad.	1. Niveles de fracciones lipídicas.	7. Interacciones medicamentosas.
6. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).	7. Estreñimiento.	
	8. Adherencia.	
	9. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.	

## Pregunta clínica 12

**A.** ¿En población adulta con hipercolesterolemia, el uso de estatinas asociadas con inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe), produce cambios sobre los siguientes eventos?

**B.** ¿En población adulta con hipercolesterolemia, el uso de inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) como monoterapia, produce cambios sobre los siguientes eventos?

Población	Intervención	Comparación	Desenlaces
Adultos >18 años con hipercolesterolemia.	A. Uso de estatinas asociadas con inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe).  B. Uso de inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimibe) como monoterapia.	No manejo farmacológico.	1. Niveles de fracciones lipídicas. 2. Mortalidad. 3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV). 4. Cáncer. 5. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.

Desenlaces pregunta clínica 12

Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
2. Mortalidad.	1. Niveles de fracciones lipídicas.
3. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, Angina, ACV).	4. Cáncer.
	5. % pacientes que alcanzan metas de perfil lipídico.

### Pregunta clínica 13

¿En población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico, cada cuanto debe realizarse el control de niveles de colesterol, tanto en pacientes que se encuentran en metas de manejo como en los que no se encuentran en metas?

Esta pregunta se responderá por consenso de expertos.

### Pregunta clínica 14

¿En población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico, cuál es la estrategia más adecuada para la detección de efectos adversos (elevación de CK y aminotransferasas) y cada cuanto debe realizarse?

Esta pregunta se responderá por consenso de expertos.

### Pregunta clínica 15

Para los pacientes adultos con dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia con indicación de tratamiento farmacológico, ¿cuál estatina es más costo-efectiva para la prevención de eventos cardio o cerebrovasculares en Colombia, desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) o tercero pagador?

<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Desenlaces</b>
Adultos con dislipidemia con predominio de hipercolesterolemia.	Uso de estatinas como monoterapia.	Entre ellas (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina)	1. Mortalidad. 2. Disminución de eventos cardio o cerebrovasculares (IAM, revascularización, enfermedad cerebrovascular) 3. Años de vida ganados.

## Anexo 3

### Búsqueda y evaluación de guías de práctica clínica

#### I. Búsqueda de la evidencia

Iniciamos la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) en los organismos internacionales más importantes, siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica, incluyendo las siguientes fuentes: National Guideline Clearinghouse, Guideline International Network, New Zeland Guidelines Group, National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate Network, Guía Salud, Redsalud y Cenetec.

En la tabla I se presenta la estrategia de búsqueda de GPC y los resultados encontrados.

**Tabla I. Estrategia de búsqueda de GPC con resultados del tamizaje y preselección.**

<b>Base de Datos</b>	<b>Términos</b>	<b>Tipo de artículo y límites</b>	<b>Período buscado</b>	<b>Resultado tamizaje/ Encontrado</b>
National Guideline Clearinghouse	Dyslipidemia	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	12/87
National Guideline Clearinghouse	Hyperlipidemia	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	3/77
Guideline International Network	Dyslipidemia	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	1/3
Guideline International Network	Hyperlipidemia	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	9/14
National Institute for Health and Care Excellence	Lipids	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	1/27
New Zeland Guidelines Group	Cardiovascular	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	1/6
Scottish Intercollegiate Network	CHD and Stroke	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	1/10
Guia Salud	Lipidos	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	1/1
Cenetec	Dislipidemia	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	1/1
Redsalud	Dislipidemia/ Hiperlipidemia/Lipidos	Guías de práctica clínica	Incepción - Abril de 2013	0/0

## II. Evaluación de calidad y proceso de las guías de práctica clínica

Por medio de la búsqueda descrita se obtuvieron 30 resultados, 8 de los cuales se eliminaron por encontrarse duplicados, adicionalmente 2 guías fueron excluidas por idioma. Por sugerencia de los expertos temáticos se incorporaron 2 guías adicionales que no fueron identificadas en la búsqueda realizada, consiguiendo un total de 22 guías de práctica clínica sobre nuestro tópico de interés (1–22). Estas guías fueron inicialmente evaluadas con la herramienta de selección de guías de práctica clínica candidatas para ser utilizadas en el proceso de adopción de la evidencia, proporcionada por la guía metodológica (herramienta 7). En este tamizaje inicial se excluyeron 9 guías, 8 de ellas por deficiencias metodológicas y 1 por tratarse de una revisión sistemática de la literatura, que se consideró podría emplearse para responder las preguntas clínicas sobre tamizaje y efectos adversos.

Posteriormente se filtraron por fecha de última revisión de la literatura, incluyendo aquellas con fecha no inferior a Enero de 2010, quedando un total de 8 guías de práctica clínica, de las cuales se excluyó 1 ya que no fue posible conseguir el documento en su versión de texto completo. En la tabla II se presentan las GPC pre-seleccionadas.

**Tabla II. Guías de práctica clínica pre-seleccionadas.**

Guía	Autor	Año
Lipid management in adults (16).	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).	2011
Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update (17).	Journal of the American College of Cardiology.	2011
Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline (18).	The Endocrine Society.	2012
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (19).	European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.	2012
Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias (20).	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).	2012
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (21).	European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).	2012
2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult (22).	Canadian Journal of Cardiology.	2013

Cada una de estas 7 guías pre-seleccionadas fue evaluada utilizando el instrumento Agree II por 2 evaluadores previamente entrenados en la utilización del mismo. Los resultados de esta evaluación concluyeron que 3 guías cumplían con los criterios recomendados en la guía metodológica para

utilización de guías de práctica clínica para adopción de la evidencia, a saber: Calificación de los dominios rigor metodológico e independencia editorial superior a 60%.

De acuerdo con las pautas de la guía metodológica, se procedió a evaluar la calidad de las revisiones sistemáticas de la literatura realizadas por el grupo desarrollador de cada una de las guías seleccionadas, utilizando la herramienta sugerida por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Cada guía fue analizada por 2 evaluadores previamente entrenados en la utilización de esta herramienta, concluyendo que la evaluación global de la calidad metodológica de las 3 guías seleccionadas fue inaceptable (-). Se enviaron cartas a los autores de estas guías, solicitando ampliar información sobre el proceso de búsqueda de la literatura realizado y la metodología empleada para la formulación de las recomendaciones, sin embargo, nos respondieron aportándonos la misma información de la cual ya disponíamos.

Teniendo en cuenta que no se identificaron guías de práctica clínica que cumplieran con los criterios de calidad sugeridos en la guía metodológica, se decidió iniciar la búsqueda de meta-análisis o revisiones sistemáticas de la literatura para responder cada una de las preguntas clínicas.

Sin embargo, en fases posteriores del desarrollo de la presente guía se publicó la versión preliminar de las guías del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA 2013) sobre la valoración del riesgo cardiovascular, el manejo en estilos de vida y el tratamiento del colesterol para reducir el riesgo cardiovascular en adultos (23–25); por lo que se evaluó su calidad y se consideraron aptas para ser incluidas como fuente de evidencia al cumplir con los criterios de calidad propuestos en la guía metodológica, a saber: puntuaciones por dominios superiores a 30%, calificación de los dominios rigor metodológico e independencia editorial con puntaje mayor de 60%.

En la tabla III se presenta el resumen de la evaluación de todas las GPC identificadas, incluyendo la razón de exclusión y la calificación por dominios según el instrumento Agree II.

Tabla III: Evaluación de la calidad de las guías de práctica clínica identificadas.

Guía de práctica clínica	Razón de exclusión					Calificación por dominios instrumento Agree II					
	Baja calidad (herramienta 7)	Idioma	Año	No GPC	Documento no disponible	1. Alcance	2. Participación	3. Rigor	4. Claridad	5. Aplicabilidad	6. Independencia
American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis (1).	X										
Cardiometabolic risk management guidelines in primary care (2).	X										
Screening for lipid disorders in adults (3).				X							
Treatment of dyslipidaemias (4).		X									
Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (5).			X								
Clinical practice guideline on the management of lipids as a cardiovascular risk factor (6).			X								
Disorders of lipid metabolism. Evidence-based nutrition practice guideline (7).					X						
Screening and management of lipids (8).	X										
Screening and management of hypercholesterolemia (9).	X										
Behavioral counseling interventions to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults (10).	X										

Management of dyslipidemia (11).	X										
Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease (12).	X										
Managing abnormal blood lipids: A collaborative approach (13).			X								
Dyslipidemia (14).		X									
The assessment and management of cardiovascular risk (15).	X										
Lipid management in adults (16).						92%	78%	69%	81%	31%	88%
Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update (17).						43%	37%	35%	48%	29%	64%
Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline (18).						50%	39%	51%	67%	6%	100%
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) (19).						89%	58%	71%	97%	35%	100%
Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias (20).						69%	25%	44%	72%	0%	100%
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (21).						78%	50%	60%	92%	40%	100%
2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult (22).						64%	17%	40%	89%	27%	100%

2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk (23).						83%	50%	63%	47%	31%	92%
2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk (24).						83%	58%	75%	83%	33%	92%
2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults (25).						75%	56%	67%	75%	31%	100%

## Anexo 4

### Recomendaciones sobre tamización en población adulta dadas por grupos internacionales desarrolladores de guías de práctica clínica sobre dislipidemias

Guía	Fecha de publicación	Evaluación sugerida	Frecuencia	Comentarios
American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis (1).	2012	CT, HDL, TG, LDLc. Se recomienda cálculo de LDL mediante la fórmula de friedewald.	Todos los adultos mayores de 20 años cada 5 años. Pacientes con diabetes <i>mellitus</i> anual.	Sugieren evaluación de riesgo global mediante el uso de Reynolds Risk Score o Framingham Risk Assessment Tool.
			Hombres 45-65 años, mujeres 55-65 años. En ausencia de factores de riesgo para enfermedad coronaria, realizar evaluación cada 1-2 años, ajustar según juicio y contexto clínico.	
			Mayores de 65 años. Anual.	
Cardiometabolic risk management guidelines in primary care (2).	2008-2011	CT, HDL, TG, LDL.	Todos los adultos mayores de 45 años, preferiblemente hombres mayores de 35 años.	
			Pacientes hipertensos y obesos.	
			Realizar evaluación según riesgo calculado: bajo riesgo cada 10 años, intermedio cada 5 años, alto riesgo anual.	
Todos los pacientes diabéticos, obesos o hipertensos. Anual.				
Lipid management in adults (16).	2011	La sugerencia no es clara.	Todos los adultos mayores de 45 años.	Evaluación de riesgo a 10 años, cálculo basado en el estudio de Framingham (disponible en <a href="http://hp2010.nhlbihin.net/atpii/calculator.asp?usertype=prof">http://hp2010.nhlbihin.net/atpii/calculator.asp?usertype=prof</a> ).
Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (5).	2008	CT y HDL más uso de Framingham, ecuaciones de QRISK y ASSIGN, o CT, HDL y TG con cálculo de LDL.	Según perfil de riesgo. No edad explícita.	
Clinical practice guideline on the management of lipids as a cardiovascular risk factor (6).	2008	CT y HDL.	Hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 45 años. Repetir cada 4 años.	Evaluación de riesgo con modelo REGICOR. Pacientes de alto riesgo (historia familiar de enfermedad coronaria,

				dislipidemia familiar), realizar anual. Evaluación preliminar de pacientes con HTA, obesos o diabéticos.
Disorders of lipid metabolism. Evidence-based nutrition practice guideline (7).	2011	CT, TG, LDL y HDL.	No explícito.	
Screening and management of lipids (8).	2012	CT, TG, LDLc y HDL.	Beneficio sustancial en hombres mayores de 35 años y mujeres mayores de 45 años con incremento del riesgo cardiovascular.	Repetir cada 5 años, en caso de estar limítrofe cada 1-2 años.
			Beneficio moderado en hombres entre 20 años y 35 años y mujeres mayores entre 20 y 45 años con incremento del riesgo cardiovascular.	
Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update (17).	2011	No recomendación clara.		
Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline (18).	2012	No recomendación clara.		
Screening and management of hypercholesterolemia (9).	2011	CT, TG, LDLc y HDL.	Hombres mayores de 35 años y mujeres mayores de 45. Adultos mayores de 18 años con incremento del riesgo cardiovascular.	
Behavioral counseling interventions to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults (10).	2012	No recomendación.		
European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) (19).	2012	CT, TG, LDLc y HDL.	No recomendación.	Estimación del riesgo mediante uso de SCORE.
Managing abnormal blood lipids: A collaborative approach (13).	2005	No recomendación.		
Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease (12).	2007	CT, TG, LDLc y HDL.	Pacientes con síntomas de enfermedad cardiovascular o mayores de 40 años con diabetes <i>mellitus</i> , hipercolesterolemia familiar. Asintomáticos con riesgo cardiovascular mayor al 20%.	The ASSIGN cardiovascular risk assessment tool.

Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias (20).	2012	No recomendación.	No recomendación.	Dan recomendaciones basadas en otras guías.
ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (21).	2011	CT, TG, LDLc y HDL.	Hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años o edad postmenopáusica.	Repetir test bajo manejo cada 8-12 semanas. Sistema de evaluación SCORE.
			Pacientes con evidencia de aterosclerosis o diabetes <i>mellitus</i> .	
			Pacientes con enfermedad coronaria prematura, hipertensión arterial u obesidad.	
			Pacientes con enfermedad inflamatoria autoinmune con artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico o psoriasis	
			Pacientes con enfermedad renal crónica y depuración renal calculada menor a 60ml/min/1.73m <sup>2</sup> .	
			Pacientes con manifestaciones clínicas de dislipidemias genéticas.	
			Pacientes en terapia con antiretrovirales.	
			Pacientes con incremento del grosor de la íntima en arterias carótidas o placas.	
2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult (22).	2012	CT, TG, LDLc y HDL.	Hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años o edad postmenopáusica.	Framingham Risk Assessment Tool.
			Cualquier edad en presencia de factores de riesgo cardiovascular modificables (hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad o diabetes <i>mellitus</i> .	
			Pacientes con artritis reumatoidea, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal.	
			Pacientes con enfermedad obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, infección por VIH, disfunción eréctil. Aneurisma de aorta abdominal.	
Management of dyslipidemia (11).	2011	CT, TG, LDLc y HDL.	Mayores de 40 años.	Framingham Risk Assessment Tool.

## Referencias anexos 3 y 4

1. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE. American Association of Alinical Endocrinologists ' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract.* 2012;18(April).
2. Bader Almusafa and Group. *Cardiometabolic Risk Management Guidelines in Primary Care.* 2011.
3. Helfand M, Carson S. Screening for Lipid Disorders in Adults : Selective Update of 2001 U . S . Preventive Services Task Force Review. *Agency Healthc Res Qual US Dep Heal Hum Serv.* 2008;(49).
4. Finnish Medical Society Duodecim. Treatment of dyslipidaemias. *EBM Guidel Evidence-Based Med.* 2010;
5. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. *Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.* 2008;(March).
6. Blanco SV, Pérez I, Ibarra A, Berraondo Z, Uribe O. *Clinical Practice Guideline On the Management of Lipids as a Vascular Risk Factor.* Osakid Vitoria-Gasteiz. 2008;
7. American Dietetic Association. Disorders of lipid metabolism. Evidence-based nutrition practice guideline. 2011;149.
8. University of Michigan Health System. *Screening and Management of Lipids.* 2012.
9. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline. *Screening and Management of Hypercholesterolemia.* 2011.
10. Services USP, Force T, Statement R. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):367–72.
11. National Heart Association of Malaysia. *Management of Dyslipidemia.* 2011.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. 2007;(February).
13. Fletcher B, Berra K, Ades P, Braun LT, Burke LE, Durstine JL, et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation.* 2005 Nov 15;112(20):3184–209.
14. Finnish Medical Society Duodecim. *Dyslipidemiati.* *Curr Care.* 2009;
15. New Zealand Guidelines Group. *The assessment and management of cardiovascular risk. Evidence-based best practice guideline.* 2003.
16. Institute for Clinical Systems Improvement. *Health Care Guideline: Lipid Management in Adults.* 2011;
17. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier Inc.; 2011 Mar 22;57(12):1404–23.

18. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):2969–89.
19. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by re. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(13):1635–701.
20. México: Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. 2012.
21. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011 Jul;32(14):1769–818.
22. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele R a, Couture P, Mancini GBJ, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013 Feb;29(2):151–67.
23. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, O'Donnell CJ, Coady S, Robinson J, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov 12;
24. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Miller NH, Hubbard VS, Nonas CA, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov;
25. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Nov 7;
- 26.

## Anexo 5

### Perfiles de evidencia GRADE

#### Pregunta clínica 1

**Question:** Should Ejercicio de resistencia be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Kelley GA, Kelley KS. Impact of progressive resistance training on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. Preventive Medicine 2009;48:9-19.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ejercicio de resistencia	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Colesterol total (follow-up 8-78 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
29	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	676	653	-	MD 5.5 lower (9.4 to 1.6 lower)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol LDL (follow-up 8-78 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
29	randomised trials	no serious risk of bias	very serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	676	653	-	MD 6.1 lower (11.2 lower to 1 higher)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol HDL (follow-up 8-78 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
29	randomised trials	no serious risk of bias	very serious <sup>4</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	676	653	-	MD 0.5 lower (0.9 lower to 0.2 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up 8-78 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
29	randomised trials	no serious risk of bias	very serious <sup>5</sup>	no serious indirectness	serious	none	676	653	-	MD 8.1 lower (14.5 lower to 1.8 higher)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> I2: 71.7%.

<sup>2</sup> Cambio no es clínicamente significativo.

<sup>3</sup> I2: 85.5%.

<sup>4</sup> I2: 87.2%.

<sup>5</sup> I2: 72%.

**Question:** Should Ejercicio aeróbico be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Kelley GA, , Kelley KS, Roberts S, et al. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Nutrition 2012;31:156-67.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ejercicio aeróbico	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Colesterol total (follow-up 10-104 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	192	195	-	MD 0.9 higher (3.2 lower to 5 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Colesterol HDL (follow-up 10-104 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	192	195	-	MD 1 higher (0.2 lower to 1 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Colesterol LDL (follow-up 10-104 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	192	195	-	MD 2.1 higher (1.5 lower to 5.7 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	
<b>Triglicéridos (follow-up 10-104 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	192	195	-	MD 6 lower (11.8 to 0.2 lower)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Amplio intervalo de confianza. No es un cambio clínicamente significativo.

<sup>2</sup> Resultado no es clínicamente significativo.

<sup>3</sup> Dos estudios con resultados que muestran efecto en sentido contrario.

## Pregunta clínica 2

**Question:** Should Dieta baja en grasas vs Dieta usual be used for Dislipidemia?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, Davey Smith G. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dieta baja en grasas	Dieta usual	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad cardiovascular (follow-up 6 a 24 months; assessed with: Eventos de mortalidad cardiovascular)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	241/21601 (1.1%)	361/31370 (1.2%)	RR 0.96 (0.82 to 1.13)	0 fewer per 1000 (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Mortalidad total (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de mortalidad)</b>												
10	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	1202/23932 (5%)	1734/34198 (5.1%)	RR 36.86 (34.2 to 39.5)	1000 more per 1000 (from 1000 more to 1000 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Infarto Agudo de Miocardio (follow-up 6 a 24 months; assessed with: Eventos de IAM)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	480/20384 (2.4%)	723/30138 (2.4%)	RR 0.97 (0.86 to 1.08)	1 fewer per 1000 (from 3 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Ataque Cerebro-Vascular. (follow-up 6 a 24 months; assessed with: Eventos de ACV)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	436/19746 (2.2%)	648/29500 (2.2%)	RR 1.01 (0.9 to 1.13)	0 more per 1000 (from 2 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>LDL (follow-up 6 a 12 meses months; measured with: Diferencias en los niveles de LDL; Better indicated by lower values)</b>												
14	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	3269	3702	-	MD 3.8 lower (5.32 to 1.9 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>HDL (follow-up 6 a 24 months; measured with: Diferencias en los niveles de HDL; Better indicated by lower values)</b>												
15	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	3322	3760	-	MD 0.38 lower (0.76 lower to 0.38 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol total (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencias en los niveles de CT; Better indicated by lower values)</b>												
15	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	3579	4023	-	MD 3.8 lower (5.32 to 1.9 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencias en los niveles de TGC; Better indicated by lower values)</b>												

13	randomised trials	no serious risk of bias	very serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	3224	3651	-	MD 0.0 higher (0.00 to 0.00 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Peso (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencias en el peso corporal; Better indicated by lower values)</b>												
16	randomised trials	no serious risk of bias	very serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	5068	5990	-	MD 31.54 lower (52 to 11.4 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> La información contenida en los estudios, tiene información para varios tipos de desenlace (prevención primaria y secundaria). No es posible individualizarla.

<sup>2</sup> Existe marcada variación de los efectos de la intervención en los diferentes estudios.

<sup>3</sup> Gran amplitud de los intervalos de confianza en los efectos.

**Question:** Should modificada en grasas vs dieta usual be used for dislipidemia?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, Davey Smith G. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Modificada en grasas	Dieta usual	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad cardiovascular (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de muerte cardiovascular)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	287/5424 (5.3%)	306/5364 (5.7%)	RR 0.92 (0.73 to 1.15)	5 fewer per 1000 (from 15 fewer to 9 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Mortalidad total (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de muerte)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	570/5788 (9.8%)	550/5653 (9.7%)	RR 38.7 (33.4 to 44.8)	1000 more per 1000 (from 1000 more to 1000 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
<b>Infarto agudo de miocardio (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de IAM )</b>												
9	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	279/5935 (4.7%)	300/5896 (5.1%)	RR 0.91 (0.72 to 1.16)	5 fewer per 1000 (from 14 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de ACV)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	20/5171 (0.39%)	31/5144 (0.6%)	RR 0.70 (0.36 to 1.34)	2 fewer per 1000 (from 4 fewer to 2 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
<b>LDL (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en los niveles de LDL; Better indicated by lower values)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	80	36	-	median 0.76 lower (17.86 lower to 2.66 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
<b>HDL (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en los niveles de HDL ; Better indicated by lower values)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>4</sup>	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	96	56	-	MD 1.52 lower (6.84 lower to 3.42 higher)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol total (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en los niveles de CT; Better indicated by lower values)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>5</sup>	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	1161	1119	-	MD 16.72 lower (22.8 to 10.6 lower)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en los niveles de triglicéridos; Better indicated by lower values)</b>												

5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	365	341	-	MD 4.18 lower (8.36 lower to 0 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
<b>Peso (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en el peso corporal; Better indicated by lower values)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>4</sup>	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	none	55	44	-	MD 41.8 lower (119.3 lower to 35.3 higher)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Información proveniente de estudios tanto para prevención primaria como secundaria. No es posible individualizarlos.

<sup>2</sup> Estudios que sugieren tanto disminución como aumento del riesgo.

<sup>3</sup> Intervalos de confianza extremadamente amplios.

<sup>4</sup> Estudios que sugieren tanto disminución como aumento de los niveles.

<sup>5</sup> Heterogeneidad en los resultados (I<sup>2</sup>: 59%).

**Question:** Should Dieta combinada vs Dieta usual be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, Davey Smith G. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dieta combinada	Dieta usual	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad Cardiovascular (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de muerte)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	105/1113 (9.4%)	107/1106 (9.7%)	RR 0.98 (0.76 to 1.27)	2 fewer per 1000 (from 23 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Mortalidad total (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de muerte)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	none	116/1113 (10.4%)	120/1106 (10.8%)	RR 36.8 (28.8 to 46.7)	1000 more per 1000 (from 1000 more to 1000 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Infarto Agudo de Miocardio (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de infarto agudo de miocardio)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	none	135/1292 (10.4%)	151/1246 (12.1%)	RR 0.90 (0.72 to 1.11)	12 fewer per 1000 (from 34 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up 6-24 months; assessed with: Eventos de ACV)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	very serious <sup>3</sup>	none	1/146 (0.68%)	4/146 (2.7%)	RR 0.40 (0.08 to 2.04)	16 fewer per 1000 (from 25 fewer to 28 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>LDL (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en los niveles de LDL; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	none	347	280	-	MD 7.98 lower (13.3 to 3.04 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>HDL (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en los niveles de HDL; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>4</sup>	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision <sup>2</sup>	none	1054	1019	-	MD 0.38 lower (1.52 lower to 0.38 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol total (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en los niveles de CT; Better indicated by lower values)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	very serious <sup>5</sup>	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	none	1083	1048	-	MD 9.88 lower (17.86 to 1.52 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Peso (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en el peso corporal; Better indicated by lower values)</b>												
0	No evidence					none	0	-	-	MD 0.0 higher (0.0 to 0.0)		IMPORTANT

	available									higher)		
<b>Triglicéridos (follow-up 6-24 months; measured with: Diferencia en los niveles de TGC; Better indicated by lower values)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	130	88	-	MD 10.26 lower (20.14 lower to 0.0 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> Información proveniente de estudios de prevención primaria y secundaria (no es posible individualizarlos).

<sup>2</sup> Gran amplitud de los intervalos de confianza.

<sup>3</sup> Intervalos de confianza muy amplios en los diferentes estudios.

<sup>4</sup> Estudios que sugieren tanto disminución como aumento de los niveles.

<sup>5</sup> Estudios sugieren tanto disminución como aumento de los niveles. Resultados heterogéneos (I<sup>2</sup>: 51%).

**Question:** Should Dieta Mediterránea vs Dieta control be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2011 Mar 15;57(11):1299–313.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dieta Mediterránea	Dieta control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Perímetro de cintura (follow-up mean 3 months; measured with: Diferencia en el PC (cm); Better indicated by lower values)</b>												
11	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	997	669	-	MD 0.42 lower (0.82 to 0.02 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>HDL (follow-up mean 3 months; measured with: Diferencia en los niveles de HDL (mg/dl); Better indicated by lower values)</b>												
29	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	2202	1903	-	MD 1.17 higher (0.38 to 1.96 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up mean 3 months; measured with: Diferencia en los niveles de TGC (mg/dl); Better indicated by lower values)</b>												
29	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	2202	1903	-	MD 6.14 lower (10.35 to 1.93 lower)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Mortalidad de origen cardíaco (follow-up mean 46 months; assessed with: Eventos de mortalidad de )</b>												
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>5</sup>	no serious imprecision	none	6/302 (2%)	19/303 (6.3%)	RR 0.35 (0.15 to 0.83)	41 fewer per 1000 (from 11 fewer to 53 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Infarto agudo de miocardio no fatal (follow-up mean 46 months; measured with: Eventos de IAM no fatal; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>5</sup>	no serious imprecision	none	966 <sup>6</sup>	927 <sup>6</sup>	-	RTI 0.30 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Mortalidad cardíaca + IAM no fatal (follow-up mean 46 months; assessed with: Eventos de muerte + IAM (resultado combinado))</b>												
1	randomised trials	serious <sup>4</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>5</sup>	no serious imprecision	none	14/302 (4.6%)	44/303 (14.5%)	RR 0.28 (0 to 0)	105 fewer per 1000 (from 145 fewer to 145 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Información proveniente de estudios en pacientes con Sd, Metabólico. No es posible diferenciar aquellos con dislipidemias.

<sup>2</sup> Heterogeneidad en los resultados (I2: 63.6%).

<sup>3</sup> Heterogeneidad en los resultados (I2: 55.3%).

<sup>4</sup> No está reportado el sesgo de aleatoriamiento y las pérdidas de seguimiento.

<sup>5</sup> Información proveniente de pacientes con antecedente de IAM (Prevención secundaria).

<sup>6</sup> personas-año.

**Question:** Should Dieta DASH vs Dieta control be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of dietary approaches to stop hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases--incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. Nutrition. Elsevier Inc.; 2013 Apr;29(4):611-8.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dieta DASH	Dieta control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Enfermedad coronaria (follow-up 7-24 years; assessed with: Eventos de enfermedad coronaria)</b>												
3	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	0/144337 (0%)	-	Not estimable	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up 7-24 years; assessed with: Eventos de ataque cerebrovascular)</b>												
3	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	0/150191 (0%)	-	Not estimable	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Colesterol total (follow-up mean 8 weeks; measured with: Diferencia en los niveles de CT (mg/dl); Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	145	145	-	MD 13.7 lower (18.8 to 8.6 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>LDL (follow-up mean 8 weeks; measured with: Diferencia en los niveles de LDL (mg/dl); Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	145	145	-	MD 10.7 lower (15.4 to 6.0 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>HDL (follow-up mean 8 weeks; measured with: Diferencia en los niveles de HDL (mg/dl); Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	145	145	-	MD 3.7 lower (5.1 to 2.2 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up mean 8 weeks; measured with: Diferencia en los niveles de TGC (mg/dl); Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	145	145	-	MD 3.2 higher (5.1 lower to 11.6 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> Información proveniente de pacientes de la población general.

<sup>2</sup> No se incluyeron pacientes con dislipidemias.

**Question:** Should consejería nutricional vs ninguna intervención be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. Cochrane Database Of Systematic Reviews. 2013;(3):CD002128.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dieta DASH	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Colesterol total (follow-up mean 3 months; measured with: Diferencia en los niveles de CT (mg/dl); Better indicated by lower values)</b>												
22	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	1617	1427	-	not pooled	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>LDL (follow-up mean 3 months; measured with: Diferencia en los niveles de LDL; Better indicated by lower values)</b>												
17	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	923	731	-	MD 6.08 lower (9.12 to 3.04 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>HDL (follow-up mean 3 months; measured with: Diferencia en los niveles de HDL; Better indicated by lower values)</b>												
16	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	946	754	-	MD 0.0 higher (0.76 lower to 0.76 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up mean 3 months; measured with: Diferencia en los niveles de TGC (mg/dl); Better indicated by lower values)</b>												
8	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	no serious imprecision	none	341	307	-	MD 0.76 lower (4.9 lower to 3.04 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Metodología de los estudios incluidos pobremente descrita.

<sup>2</sup> Estudios muestran tanto disminución como aumento de los niveles.

<sup>3</sup> Información proveniente de estudios en adultos sanos.

<sup>4</sup> Gran amplitud en los intervalos de confianza.

## Pregunta clínica 6

**Question:** Should Disminución en los niveles de LDL con estatinas vs No manejo be used for Dislipidemia?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-81.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Disminución en los niveles de LDL con estatinas	No manejo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Muerte cardiovascular (follow-up mean 5.1 years; assessed with: Numero de eventos)</b>												
21	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1242/64744 (1.9%)	1587/64782 (2.4%)	RR 0.80 (0.73 to 0.86)	5 fewer per 1000 (from 3 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								5%		10 fewer per 1000 (from 7 fewer to 13 fewer)		
								15%		30 fewer per 1000 (from 21 fewer to 41 fewer)		
<b>Infarto agudo de miocardio (follow-up mean 5.1 years; assessed with: Numero de eventos)</b>												
21	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2310/64744 (3.6%)	3213/64782 (5%)	RR 0.74 (0.69 to 0.78)	13 fewer per 1000 (from 11 fewer to 15 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up mean 5.1 years; assessed with: Eventos de ACV totales (isquémicos y hemorrágicos))</b>												
21	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1730/64744 (2.7%)	2017/64782 (3.1%)	RR 0.85 (0.8 to 0.9)	5 fewer per 1000 (from 3 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

## Pregunta clínica 7

**Question:** Should Estatinas vs Placebo be used for Hipercolesterolemia?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane database Syst Rev. 2013 Jan. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ. 2011 Nov 8.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Estatinas	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad (follow-up 1-5.3 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
13	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1077/24408 (4.4%)	1223/23652 (5.2%)	OR 0.86 (0.79 to 0.94)	7 fewer per 1000 (from 3 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up 1-5.3 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
10	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	345/20302 (1.7%)	442/19993 (2.2%)	RR 0.78 (0.68 to 0.89)	5 fewer per 1000 (from 2 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Infarto agudo del miocardio (follow-up mean 2 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
13	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/24012 (0%)	0/24011 (0%)	RR 0.63 (0.5 to 0.79)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Angina inestable (follow-up mean 2 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
4	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/17509 (0%)	0/17508 (0%)	RR 0.71 (0.55 to 0.92)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
<b>Colesterol total (follow-up 1-5.3 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
14	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17226	16896	-	MD 40.53 lower (52.11 to 29.33 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Colesterol LDL (follow-up 1-5.3 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
16	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20859	20521	-	MD 38.60 lower (44.77 to 32.81 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> Riesgo moderado de sesgo en los estudios incluidos.

<sup>2</sup> I2: 100%.

<sup>3</sup> I2: 99%.

**Question:** Should Estatinas vs Placebo be used for Hipercolesterolemia?

**Settings:** Prevención secundaria

**Bibliography:** Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades A. 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. 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 Jun 25;172(12):909–19.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Estatinas	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad (follow-up mean 2.2 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
92	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	0/99860 (0%)	0/99861 (0%)	OR 0.82 (0.75 to 0.90)	-	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up 0.3-6.1 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
7	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	636/13862 (4.6%)	755/13884 (5.4%)	RR 0.84 (0.76 to 0.93)	9 fewer per 1000 (from 4 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
<b>Infarto agudo del miocardio (follow-up 0.3-6.1 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
4	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	501/6968 (7.2%)	694/6948 (10%)	RR 0.73 (0.65 to 0.81)	27 fewer per 1000 (from 19 fewer to 35 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

<sup>1</sup> Amplios intervalos de confianza en el caso de lovastatina y simvastatina.

<sup>2</sup> Sesgo de selección de los estudios incluidos.

**Question:** Should Terapia intensiva vs Terapia menos intensiva be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. Elsevier Ltd; 2010 Nov 13;376(9753):1670–81.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Terapia intensiva	Terapia menos intensiva	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad coronaria (follow-up median 5.1 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	645/19829 (3.3%)	694/19783 (3.5%)	RR 0.85 (0.63 to 1.15)	5 fewer per 1000 (from 13 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up median 5.1 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	572/19829 (2.9%)	663/19783 (3.4%)	RR 0.74 (0.59 to 0.92)	9 fewer per 1000 (from 3 fewer to 14 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Infarto agudo del miocardio (follow-up median 5.1 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1175/19829 (5.9%)	1380/19783 (7%)	RR 0.71 (0.58 to 0.87)	20 fewer per 1000 (from 9 fewer to 29 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

**Question:** Should Estatinas vs Placebo be used for Hipercolesterolemia?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Naci H, Brughts 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 1;6(4):390–9.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Estatinas	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Cáncer (follow-up mean 68 weeks; assessed with: Número de eventos)</b>												
52	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	0/50261 (0%)	0/50261 (0%)	OR 0.96 (0.91 to 1.02)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Diabetes Mellitus (follow-up mean 68 weeks; assessed with: Número de eventos)</b>												
52	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	0/56849 (0%)	0/56849 (0%)	OR 1.09 (1.02 to 1.16)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Meta-análisis de comparaciones indirectas.

<sup>2</sup> Sesgo de selección de los estudios clínicos incluidos.

## Pregunta clínica 8

**Question:** Should Fibratos vs Placebo be used for Dislipidemia mixta o hipertrigliceridemia?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 May 29;375(9729):1875–84. Zhou Y-H, Ye X-F, Yu F-F, Zhang X, Qin Y-Y, Lu J, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke prevention. *BMC Neurol*. 2013 Jan;13:1. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am. J. Med*. 2009 Oct;122(10):962.e1–8.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fibratos	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad (follow-up 1-8 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
16	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/22406 (0%)	0/22407 (0%)	RR 1.0 (0.93 to 1.08)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Mortalidad cardiovascular (follow-up 1-8 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/11033 (0%)	0/11033 (0%)	RR 0.97 (0.88 to 1.07)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>Colesterol LDL (follow-up 1-8 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7138	7133	-	MD 13.89 lower (22.77 to 5.01 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Colesterol HDL (follow-up 1-8 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7138	7133	-	MD 1.93 higher (0.38 to 3.86 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up 1-8 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>3</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7517	7515	-	MD 42.48 lower (61.06 to 24.78 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Colesterol total (follow-up 1-8 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>4</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7517	7515	-	MD 16.98 lower (25.86 to 8.49 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up 30-104 months; assessed with: Número de eventos)</b>												
10	randomised	no serious	no serious	no serious	no serious	reporting bias <sup>5</sup>	633/18075	822/19716	RR 1.02 (0.9	1 more per 1000	⊕⊕⊕○	CRITICAL

	trials	risk of bias	inconsistency	indirectness	imprecision		(3.5%)	(4.2%)	to 1.16)	(from 4 fewer to 7 more)	MODERATE	
<b>Infarto agudo del miocardio (follow-up 8-322 weeks; assessed with: Número de eventos)</b>												
5	randomised trials	serious <sup>6</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	520/10069 (5.2%)	651/10056 (6.5%)	OR 0.78 (0.69 to 0.89)	14 fewer per 1000 (from 7 fewer to 19 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

<sup>1</sup> Heterogeneidad (I2: 98%).

<sup>2</sup> Heterogeneidad (I2: 95%).

<sup>3</sup> Heterogeneidad (I2: 97%).

<sup>4</sup> Heterogeneidad (I2: 98%).

<sup>5</sup> p=0.034 (Egger's test).

<sup>6</sup> No se tuvo en cuenta la calidad científica de los estudios incluidos.

**Question:** Should Terapia combinada (fibratos y estatinas) vs Monoterapia (estatinas) be used for Dislipidemia mixta o hipertrigliceridemia?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. Ann. Intern. Med. 2009 Nov 3;151(9):622–30.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Terapia combinada (fibratos con estatinas)	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad (follow-up 12-18 weeks; assessed with: Número de eventos)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	0/188 (0%)	0/124 (0%)	OR 0.28 (0.03 to 2.97)	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Infarto agudo del miocardio (follow-up 12-52 weeks; assessed with: Número de eventos)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	0/97 (0%)	0/97 (0%)	OR 0.31 (0.01 to 7.77)	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Colesterol LDL (follow-up 12-18 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	153	151	-	MD 4.82 higher (0.35 lower to 9.99 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Colesterol HDL (follow-up 12-18 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
3	randomised trials	serious <sup>3</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	482	482	-	MD 7.44 higher (4.95 to 9.92 higher)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> Tamaño de muestra pequeño y pocos eventos. Intervalo de confianza amplio alrededor del estimativo del efecto.

<sup>2</sup> Intervalo de confianza amplio alrededor del estimativo del efecto.

<sup>3</sup> No es claro el ocultamiento de la asignación en los estudios incluidos (Durrington 2004, Muhlestein 2006).

## Pregunta clínica 9

**Question:** Should Acido nicotínico (niacina) más estatina vs estatina be used in Población adulta con dislipidemia mixta?<sup>1,2,3</sup>

**Bibliography:** Dunatchik AP, Ito MK, Dujovne C a. A systematic review on evidence of the effectiveness and safety of a wax-matrix niacin formulation. J. Clin. Lipidol. Mosby, Inc; 2012;6(2):121–31. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. Atherosclerosis. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Jun;210(2):353–61. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. J. Am. Coll. Cardiol. Elsevier Inc.; 2013 Jan 29;61(4):440–6. Duggal JK, Singh M, Attri N, Singh PP, Ahmed N, Pahwa S, et al. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2010 Jun;15(2):158–66. Group HC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur. Heart J. 2013 May;34(17):1279–91.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Acido nicotínico (niacina) mas estatina	Estatina	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Muerte (follow-up 2-27 months; assessed with: Todas las causas de mortalidad<sup>5</sup>)</b>												
11	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	no serious imprecision	none	208/1736 (12%)	374/3401 (11%)	RR 0.88 (0.77 to 1.008)	13 fewer per 1000 (from 25 fewer to 1 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Muerte por causas cardiovasculares (follow-up 2-27 months; assessed with: Muerte por causas cardiovasculares (IAM, ACV))</b>												
7	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	no serious imprecision	none	294/1736 (16.9%)	1004/3401 (29.5%)	RR 0.91 (0.82 to 1.86)	27 fewer per 1000 (from 53 fewer to 254 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Eventos cardiovasculares (incluye revascularización miocárdica, no incluye ACV hemorrágico) (follow-up 2-27 months; assessed with: Eventos Cardiovasculares<sup>6</sup>)</b>												
11	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	serious	none	1296/4365 (29.7%)	2775/5594 (49.6%)	OR 0.66 (0.49 to 0.89)	102 fewer per 1000 (from 29 fewer to 171 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Eventos Cardiovasculares (Excluye revascularización miocárdica, incluye ACV hemorrágico) (follow-up 12-27 months; assessed with: Eventos cardiovasculares.<sup>6</sup>)</b>												

10	randomised trials	serious	serious	serious	no serious imprecision	none	1014/2647 (38.3%)	2501/3898 (64.2%)	RR 0.49 (0.37 to 0.65)	327 fewer per 1000 (from 225 fewer to 404 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Infarto Agudo del Miocardico (follow-up 12-27 months; assessed with: IAM)</b>												
7	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	156/1617 (9.6%)	446/3267 (13.7%)	RR 0.71 (0.6 to 0.85)	40 fewer per 1000 (from 20 fewer to 55 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>ACV (follow-up 12-27 months; assessed with: ACV)</b>												
5	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	no serious imprecision	none	115/1594 (7.2%)	321/3255 (9.9%)	-	99 fewer per 1000 (from 99 fewer to 99 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Modificacion en fracciones lipidicas (follow-up 4-38 weeks; measured with: Cambio en las fracciones lipidicas. Colesterol total; range of scores: 11-13; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	serious	none	324	324	-	11 13 higher (0 to 0 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Modificacion en fracciones lipidicas (follow-up 4-38 weeks; measured with: Cambio en las fracciones lipidicas. LDLc; range of scores: 16-20; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	serious	none	324	324	-	16 20 higher (0 to 0 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Modificacion en fracciones lipidicas (follow-up 4-38 weeks; measured with: Cambio en las fracciones lipidicas. HDL; range of scores: 6-7.2; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	serious	none	324	324	-	6 7.2 higher (0 to 0 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Acido nicotinico (niacina).

<sup>2</sup> Placebo.

<sup>3</sup> Población adulta con dislipidemia mixta.

<sup>4</sup> Tratamiento farmacológico.

<sup>5</sup> Todas las causas de mortalidad.

<sup>6</sup> Eventos Cardiovasculares.

**Question:** Should Acido nicotinic (niacina) más estatina vs Estatina be used in Población adulta con dislipidemia mixta (prevencion primaria y secundaria)?<sup>1,2,3</sup>

**Settings:** Tratamiento farmacologico.<sup>4</sup>

**Bibliography:** Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Jun;210(2):353–61. Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J. Am. Coll. Cardiol*. Elsevier Inc.; 2013 Jan 29;61(4):440–6. Duggal JK, Singh M, Attri N, Singh PP, Ahmed N, Pahwa S, et al. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2010 Jun;15(2):158–66. Sharma J. Comparative Effectiveness of Lipid-Modifying Agents. Agency for Healthcare and research quality; 2009. p. 1–120.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Acido nicotinic (niacina) mas estatina	Estatina	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Muerte (follow-up mean 12 months; assessed with: Todas las causas de mortalidad (prevencion primaria y secundaria)<sup>5</sup>)</b>												
11	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	no serious imprecision	none	- <sup>6</sup>	0%	OR 0.31 (0.1 to 0.97) <sup>7</sup>	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Eventos cardiovasculares (incluye revascularizacion miocardica, no incluye ACV hemorragico) (follow-up 2-27 months; assessed with: Eventos Cardiovasculares<sup>8</sup>)</b>												
10	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	serious	none	-	-	OR 0.49 (0.37 to 0.65)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Infarto Agudo del Miocardico (follow-up 12-27 months; assessed with: IAM)</b>												
10	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	-	-	RR 0.53 (0.38 to 0.73)	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>ACV (follow-up 12-27 months; assessed with: ACV)</b>												
10	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	no serious imprecision	none	-	-	RR 0.51 (0.2 to 1.35)	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Modificacion en fracciones lipidicas (follow-up 4-38 weeks; measured with: Cambio en las fracciones lipidicas. LDLc; Better indicated by lower values)</b>												
5	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	serious	none	0	-	-	MD 12 higher (2.26 to 21.74 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Modificacion en fracciones lipidicas (follow-up 4-38 weeks; measured with: Cambio en las fracciones lipidicas. HDL; Better indicated by lower values)</b>												
5	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	serious	none	324	324	-	MD 13 higher (6.01 to 20 higher)	⊕○○○ VERY	IMPORTANT

												LOW	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----	--

<sup>1</sup> Acido nicotínico (niacina).

<sup>2</sup> Placebo.

<sup>3</sup> Población adulta con dislipidemia mixta.

<sup>4</sup> Tratamiento farmacológico.

<sup>5</sup> Todas las causas de mortalidad.

<sup>6</sup> No son mostrados los datos.

<sup>7</sup> Cualquier evento cardiovascular (incluye muerte).

<sup>8</sup> Eventos Cardiovasculares.

**Question:** Should Acido nicotínico (niacina) vs Placebo be used in Población adulta con dislipidemia mixta?<sup>1,2,3</sup>

**Settings:** Tratamiento farmacológico.<sup>4</sup>

**Bibliography:** Duggal JK, Singh M, Attri N, Singh PP, Ahmed N, Pahwa S, et al. Effect of niacin therapy on cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2010 Jun;15(2):158–66. Group HC. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. Eur. Heart J. 2013 May;34(17):1279–91.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Acido nicotínico (niacina)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Muerte (follow-up 2-27 months; assessed with: Todas las causas de mortalidad<sup>5</sup>)</b>												
11	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	no serious imprecision	none	208/1736 (12%)	374/3401 (11%)	RR 0.88 (0.77 to 1.008)	13 fewer per 1000 (from 25 fewer to 1 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Muerte por causas cardiovasculares (follow-up 2-27 months; assessed with: Muerte por causas cardiovasculares (IAM, ACV))</b>												
7	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	no serious imprecision	none	294/1736 (16.9%)	1004/3401 (29.5%)	RR 0.91 (0.82 to 1.86)	27 fewer per 1000 (from 53 fewer to 254 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Eventos cardiovasculares (incluye revascularización miocárdica, no incluye ACV hemorrágico) (follow-up 2-27 months; assessed with: Eventos Cardiovasculares<sup>6</sup>)</b>												
11	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	serious	none	1296/4365 (29.7%)	2775/5594 (49.6%)	OR 0.66 (0.49 to 0.89)	102 fewer per 1000 (from 29 fewer to 171 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Eventos Cardiovasculares (Excluye revascularización miocárdica, incluye ACV hemorrágico) (follow-up 12-27 months; assessed with: Eventos cardiovasculares.<sup>6</sup>)</b>												
10	randomised trials	serious	serious	serious	no serious imprecision	none	1014/2647 (38.3%)	2501/3898 (64.2%)	RR 0.49 (0.37 to 0.65)	327 fewer per 1000 (from 225 fewer to 404 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Infarto Agudo del Miocárdico (follow-up 12-27 months; assessed with: IAM)</b>												
7	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	156/1617 (9.6%)	446/3267 (13.7%)	RR 0.71 (0.6 to 0.85)	40 fewer per 1000 (from 20 fewer to 55 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

<b>ACV (follow-up 12-27 months; assessed with: ACV)</b>												
5	randomised trials	serious	no serious inconsistency	serious	no serious imprecision	none	115/1594 (7.2%)	321/3255 (9.9%)	RR 0.75 (0.61 to 0.94)	25 fewer per 1000 (from 6 fewer to 38 fewer)	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Modificación en fracciones lipídicas (follow-up 4-38 weeks; measured with: Cambio en las fracciones lipídicas. Colesterol total; range of scores: 11-13; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	serious	none	324	324	-	11 13 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Modificación en fracciones lipídicas (follow-up 4-38 weeks; measured with: Cambio en las fracciones lipídicas. LDLc; range of scores: 16-20; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	serious	none	324	324	-	16 20 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Modificación en fracciones lipídicas (follow-up 4-38 weeks; measured with: Cambio en las fracciones lipídicas. HDL; range of scores: 6-7.2; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	serious	serious	no serious indirectness	serious	none	324	324	-	6 7.2 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Acido nicotínico (niacina).

<sup>2</sup> Placebo.

<sup>3</sup> Población adulta con dislipidemia mixta.

<sup>4</sup> Tratamiento farmacológico..

<sup>5</sup> Todas las causas de mortalidad.

<sup>6</sup> Eventos Cardiovasculares.

## Pregunta clínica 10

**Question:** Should omega 3 vs placebo be used for dislipidemia mixta?

**Settings:** Prevencion primaria y secundaria

**Bibliography:** Rizos E, Ntzani E, Kostapanos MS. Association Between Omega-3 Fatty Acid. JAMA. 2013;308:1024–33. Hooper L, Harrison R, Summerbell C, Moore H, Worthington H. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease ( Review ). Cochrane Database Of Systematic Reviews. 2009;(4):1–193. Wei MY, Jacobson T a. Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. Current atherosclerosis reports. 2011 Dec;13(6):474–83. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, et al. N-3 Fatty Acids in Patients With Multiple Cardiovascular Risk Factors. The New England journal of medicine. 2013 May 9;368(19):1800–8. Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Ward H, Johnson L. Association between fish consumption , long chain omega 3 fatty acids , and risk of cerebrovascular disease : systematic review and meta-analysis. bmj. 2012;345(r):1–9. Pan A, Chen M, Chowdhury R, Sun Q, Campos H, Mozaffarian D, et al. a-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease : a systematic. Am j Clin Nutr. 2012;96:1262–73.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	OMEGA 3	PLACEBO	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad cardiovascular (prevención secundaria) (follow-up mean 2 years; assessed with: eventos de muerte)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	350/10368 (3.4%)	433/10390 (4.2%)	RR 0.81 (0.7 to 0.93)	8 fewer per 1000 (from 3 fewer to 13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								5%		9 fewer per 1000 (from 3 fewer to 15 fewer)		
								10%		19 fewer per 1000 (from 7 fewer to 30 fewer)		
<b>Infarto agudo de miocardio (Prevención secundaria) (follow-up mean 2 years; assessed with: Numero de eventos)</b>												
9	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>1</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	391/9320 (4.2%)	424/9317 (4.6%)	RR 0 (0.63 to 1.08)	46 fewer per 1000 (from 17 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
								10%		100 fewer per 1000 (from 37 fewer to 8 more)		

<b>Ataque cerebrovascular (Prevención secundaria) (follow-up mean 2 years; assessed with: numero de eventos de ACV)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	155/7225 (2.1%)	5%	RR 1.17 (0.9 to 1.53)	8 more per 1000 (from 5 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Mortalidad cardiovascular (Prevención primaria) (follow-up mean 5 years; assessed with: Numero de eventos)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>4</sup>	none	142/6239 (2.3%)	137/6266 (2.2%)	RR 1.03 (0.82 to 1.3)	1 more per 1000 (from 4 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
								1%		0 more per 1000 (from 2 fewer to 3 more)		
<b>Infarto agudo de miocardio (Prevención primaria) (follow-up mean 5 years; assessed with: Numero de eventos de IAM)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	310/6239 (5%)	324/6266 (5.2%)	RR 0.95 (0.81 to 1.11)	3 fewer per 1000 (from 10 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								0%		-		
<b>Ataque cerebrovascular (Prevención primaria) (follow-up mean 4 years; assessed with: Numero de eventos de ACV)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	480/15607 (3.1%)	498/15574 (3.2%)	RR 0.98 (0.89 to 1.08)	1 fewer per 1000 (from 4 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
								5%		1 fewer per 1000 (from 6 fewer to 4 more)		
<b>Colesterol total (Prevención primaria o secundaria) (measured with: Niveles de CT medidos en mg/dl; Better indicated by higher values)</b>												
17	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1998	1920	-	MD 1.14 higher (2.3 lower to 4.56 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Colesterol LDL (Prevención primaria o secundaria) (measured with: Niveles en sangre de colesterol LDL; Better indicated by higher values)</b>												
12	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	864	809	-	MD 4.94 higher (1.14 to 8.96 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Colesterol HDL (Prevención primaria o secundaria) (measured with: Niveles sanguíneos de colesterol HDL; Better indicated by higher values)</b>												
17	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1993	1919	-	MD 0.38 higher (1.14 lower to 1.9 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Triglicéridos en omega 3 a dosis bajas (0.4 a 4 gr día) (measured with: Niveles de triglicéridos posterior a ayuno; Better indicated by lower values)</b>												
3	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	dose response gradient <sup>5</sup>	116	112	-	MD 10.6 lower (19.8 to 1.72 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Triglicéridos en omega 3 a dosis intermedias (2.5 a 4.4 gr) (measured with: Niveles de triglicéridos posterior a ayuno; Better indicated by lower values)</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	dose response gradient <sup>5</sup>	376	345	-	MD 10.6 lower (27 lower to 6.1 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

<b>Triglicéridos en omega 3 a dosis altas (Mayores a 4.5 gr) (measured with: Niveles de triglicéridos posterior a ayuno; Better indicated by lower values)</b>												
6	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	dose response gradient <sup>5</sup>	542	527	-	MD 23.2 lower (33.4 to 13.3 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Cancer (assessed with: Numero de eventos de cancer a cualquier nivel)</b>												
10	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	203/8752 (2.3%)	188/8681 (2.2%)	RR 1.07 (0.88 to 1.3)	2 more per 1000 (from 3 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Mal olor, eructos o sabor a pescado (assessed with: Numero de eventos)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	132/762 (17.3%)	32/559 (5.7%)	RR 3.63 (1.97 to 6.67)	151 more per 1000 (from 56 more to 325 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

<sup>1</sup> Dos estudios pequeños sugieren aumento de mortalidad.

<sup>2</sup> Estudios pequeños con resultados a favor y en contra de la intervención.

<sup>3</sup> Datos compatibles con disminución leve y hasta aumento importante en el número de eventos de ACV.

<sup>4</sup> Estudio único con un número de eventos relativamente pequeño.

<sup>5</sup> Se evidencia mayor reducción en los niveles de triglicéridos a mayor dosis de suplementación de omega 3.

**Question:** Should Suplementos de omega 3 asociados al manejo con estatinas vs estatinas como monoterapia be used for dislipidemia mixta?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Sharma M, Ansari MT, Abou-setta AM, Soares-weiser K. Review Annals of Internal Medicine Systematic Review : Comparative Effectiveness and Harms of Combination Therapy and Monotherapy for Dyslipidemia. Ann Intern Med. 2009;151:622-30.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Suplementos de omega 3 asociados al manejo con estatinas	Estatinas como monoterapia	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad total (follow-up mean 240 weeks; assessed with: Numero de eventos de muerte)</b>												
3	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	286/9326 (3.1%)	265/9319 (2.8%)	RR 1.08 (0.91 to 1.28)	2 more per 1000 (from 3 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Infarto agudo del miocardio (follow-up mean 240 weeks; assessed with: Numero de eventos de IAM )</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>3</sup>	none	71/9326 (0.76%)	93/9319 (1%)	RR 0.76 (0.56 to 1.04)	2 fewer per 1000 (from 4 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Ataque cerebrovascular (follow-up mean 240 weeks; assessed with: Numero de eventos de ACV)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	166/9326 (1.8%)	162/9319 (1.7%)	RR 1.02 (0.82 to 1.27)	0 more per 1000 (from 3 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
<b>Colesterol LDL (follow-up mean 8 weeks; measured with: Niveles de colesterol LDL; Better indicated by higher values)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	133	145	-	MD 5.26 higher (1.79 to 8.74 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Cancer (follow-up mean 240 weeks; assessed with: Numero de eventos de cancer )</b>												
1	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	242/9326 (2.6%)	218/9319 (2.3%)	RR 1.11 (0.92 to 1.34)	3 more per 1000 (from 2 fewer to 8 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> Datos compatibles con disminución leve hasta elevación moderada del riesgo.

<sup>2</sup> No explanation was provided.

<sup>3</sup> Datos compatibles con disminución marcada hasta aumento leve del riesgo.

## Pregunta clínica 11

**Question:** Should Resinas secuestradoras de ácidos biliares be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Rifkind BM. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Drugs*. 1986 Jan;31 Suppl 1:53–60. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. *Journal of chronic diseases* 1978 Jan;31(1):5–14.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Resinas secuestradoras de ácidos biliares	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Infarto agudo del miocardio (follow-up mean 10 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	155/1906 (8.1%)	187/1900 (9.8%)	RR 0.84 (0.67 to 1.01)	16 fewer per 1000 (from 32 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
<b>Mortalidad (follow-up mean 3 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	37/1149 (3.2%)	48/1129 (4.3%)	RR 0.76 (0.5 to 1.15)	10 fewer per 1000 (from 21 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

<sup>1</sup> Sesgo de selección (tipo de población seleccionada).

**Question:** Should Colestiramina be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Rifkind BM. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Drugs. 1986 Jan;31 Suppl 1:53-60.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Colestiramina	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Colesterol LDL (follow-up mean 10 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1906	1900	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol HDL (follow-up mean 10 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1906	1900	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol total (follow-up mean 10 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1906	1900	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Sesgo de selección (tipo de población seleccionada).

<sup>2</sup> Efecto en grupo de control (Dieta).

**Question:** Should Colesevelam be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Insull W, Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, et al. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. Mayo Clin. Proc. 2001 Oct;76(10):971-82.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Colesevelam	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Colesterol LDL (follow-up mean 24 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	400	94	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol HDL (follow-up mean 24 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	400	94	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Colesterol total (follow-up mean 24 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	400	94	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up mean 24 weeks; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	400	94	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Sesgo de selección (tipo de población seleccionada).

<sup>2</sup> Valores LDL.

**Question:** Should Colestipol be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. Journal of chronic diseases 1978 Jan;31(1):5-14.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Colestipol	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Colesterol total (follow-up mean 3 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1149	1129	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
<b>Triglicéridos (follow-up mean 3 years; measured with: mg/dl; Better indicated by lower values)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1149	1129	-	mean ranged from 0 to 0 higher	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> Sesgo de selección (tipo de población seleccionada).

**Question:** Should Resinas secuestradoras de ácidos biliares be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención primaria

**Bibliography:** Insull W, Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, et al. Effectiveness of colestevlam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. Mayo Clin. Proc. 2001 Oct;76(10):971-82. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients--effect on serum cholesterol and mortality. Journal of chronic diseases 1978 Jan;31(1):5-14. Davidson MH, Donovan JM, Misir S, Jones MR. A 50-week extension study on the safety and efficacy of colestevlam in adults with primary hypercholesterolemia. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions. 2010 Jan;10(5):305-14.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Resinas secuestradoras de ácidos biliares	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Constipación (follow-up 0.46-10 years; assessed with: Número de eventos)</b>												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	serious <sup>2</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	91/1804 (5%)	28/1478 (1.9%)	RR 3.27 (0 to 0)	43 more per 1000 (from 19 fewer to 19 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
								0%		-		

<sup>1</sup> Sesgo de selección (tipo de población seleccionada).

<sup>2</sup> Tipo de desenlace.

**Question:** Should Resinas secuestradoras de ácidos biliares be used for Dislipidemias?

**Settings:** Prevención secundaria

**Bibliography:** Sharma J. Comparative Effectiveness of Lipid-Modifying Agents. Agency for Healthcare and research quality; 2009. p. 1–120.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Resinas secuestradoras de ácidos biliares	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad (follow-up mean 30 weeks; assessed with: Número de eventos)</b>												
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	0/256 (0%)	0/255 (0%)	OR 1.07 (0.11 to 10.51)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Infarto agudo del miocardio (follow-up mean 30 weeks; assessed with: Número de eventos)</b>												
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	0/256 (0%)	0/255 (0%)	OR 0.35 (0.01 to 8.9)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
<b>Efectos secundarios (Global) (follow-up mean 30 weeks; assessed with: Número de eventos)</b>												
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	0/256 (0%)	0/255 (0%)	OR 0.39 (0.06 to 2.36)	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
								0%		-		
<b>Colesterol LDL (follow-up mean 30 weeks; measured with: Número de eventos; Better indicated by lower values)</b>												
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	serious <sup>2</sup>	no serious imprecision	none	256	255	-	MD 11.8 lower (15.62 to 7.98 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Sesgo de población (tipo de población seleccionada).

<sup>2</sup> Tipo de población.

<sup>3</sup> I2 >80%.

## Pregunta clínica 12

**Question:** Should Ezetimibe vs Placebo be used for Dislipidemia?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Pandor A, Ara RM, Tumur I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Intern Med 2009;265:568-80.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ezetimibe	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Cambio en colesterol LDL (follow-up mean 12 weeks; measured with: Media de cambio en el porcentaje de colesterol LDL; Better indicated by lower values)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1786	927	-	mean 18.56 lower (19.67 to 17.48 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Cambio en colesterol total (follow-up mean 12 weeks; measured with: Media de cambio en el porcentaje de colesterol total; Better indicated by lower values)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1787	927	-	mean 13.46 lower (14.22 to 12.7 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Cambio en colesterol HDL (follow-up mean 8 weeks; measured with: Media de cambio en el porcentaje de HDL; Better indicated by lower values)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>1</sup>	none	1787	927	-	mean 3.00 higher (2.06 to 3.94 higher)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Cambio en Triglicéridos (follow-up mean 12; measured with: Media de cambio en el porcentaje de cambio en triglicéridos; Better indicated by lower values)</b>												
5	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	1484	629	-	mean 8.06 lower (10.92 to 5.2 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> Se disminuye un punto por imprecisión. Los intervalos de confianza son amplios y en 3 de los 8 estudios cruzan el 1.

<sup>2</sup> Se disminuye un punto por imprecisión. Aunque los intervalos de confianza son estrechos, en 3 de los 5 estudios el intervalo de confianza cruza el 1.

**Question:** Should ezetimibe en combinacion con estatina vs Ezetimibe be used for Dislipidemia?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, et al. Systematic Review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dislipidemia. Ann Int Med 2009;151:622-30. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCornick AL, et al. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercolesterolaemia: systematic review and meta-analysis. Curr Med Res Opin 2011;27(6):1191-1210.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ezetimibe en combinacion con estatina	Ezetimibe	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Mortalidad todas las causas (follow-up median 9.25 weeks; assessed with: OR mortalidad)</b>												
8	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious	very serious <sup>1</sup>	none	3/415 (0.72%)	1/416 (0.24%)	OR 0.95 (0.37 to 2.41)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Muerte por Evento Vascular (follow-up mean 54 weeks; assessed with: OR muerte vascular)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	3/415 (0.72%)	1/416 (0.24%)	OR 2.70 (0.38 to 19.2)	4 more per 1000 (from 1 fewer to 42 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Cáncer (follow-up mean 36 weeks; assessed with: OR para cáncer)</b>												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious <sup>2</sup>	serious <sup>1</sup>	none	5/490 (1%)	6/481 (1.2%)	OR 3.99 (0.71 to 22.28)	4 more per 100 (from 0 fewer to 21 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>Eventos Adversos (follow-up mean 17 weeks; assessed with: OR de eventos adversos)</b>												
24	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>3</sup>	none	297/6860 (4.3%)	190/6431 (3%)	OR 1.08 (0.88 to 1.33)	2 more per 1000 (from 3 fewer to 9 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
<b>Cambio en colesterol LDL (follow-up mean 15.7 weeks; measured with: Media de cambio en el porcentaje de colesterol LDL; Better indicated by lower values)</b>												
12	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>4</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3064	2213	-	mean 14.11 lower (16.13 to 12.1 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Cambio en colesterol total (follow-up mean 16.3 weeks; measured with: Media de cambio en el porcentaje de colesterol total; Better indicated by lower values)</b>												
10	randomised trials	no serious risk of bias	serious <sup>4</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2801	2106	-	mean 10.01 lower (11.52 to 8.49 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Cambio en colesterol HDL (follow-up mean 15.9 weeks; measured with: Media de cambio en el porcentaje de HDL; Better indicated by lower values)												
11	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious <sup>1</sup>	none	2998	2179	-	mean 1.75 higher (0.95 to 2.55 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

<sup>1</sup> Los intervalos de confianza son muy amplios y en la mayoría de los casos cruzan el 1.

<sup>2</sup> El tiempo de seguimiento es corto para un desenlace como cáncer. Adicionalmente en los dos estudios no se describe una estrategia activa para el tamizaje de cáncer y no se define claramente como fueron detectados y definidos los casos de malignidad.

<sup>3</sup> Los intervalos de confianza son amplios y los resultados en los diferentes estudios son divergentes. Todos los IC 95% cruzan el 1.

<sup>4</sup> I2 mayor a 60%.

## Pregunta clínica 14

**Question:** Should Estatinas como monoterapia vs Placebo be used for Pacientes con dislipidemia ante la probabilidad de presentar efectos adversos?

**Settings:** Prevención primaria y secundaria

**Bibliography:** Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):96–103. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2012 Feb;105(2):145–57.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Estatinas como monoterapia	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Rabdomiolisis (assessed with: Síntomas musculares, elevación de CK (&gt;10 ULN) y elevación de azaodos)</b>												
36	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	179/69629 (0.26%)	170/69400 (0.24%)	OR 1.05 (0.84 to 1.31)	0 more per 1000 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Miositis (assessed with: Elevación de CK)</b>												
26	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious <sup>2</sup>	none	228/47248 (0.48%)	193/42844 (0.45%)	OR 1.09 (0.85 to 1.41)	0 more per 1000 (from 1 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Mialgia (follow-up median 6 months; assessed with: Sintomas musculares sin elevación de CK)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	19/203 (9.4%)	5%	RR 2.04 (1.9 to 2.1)	52 more per 1000 (from 45 more to 55 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Hepatotoxicidad (assessed with: Elevación de AST)</b>												
19	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	473/35079 (1.3%)	0%	OR 1.31 (1.04 to 1.66)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
<b>Hepatotoxicidad (assessed with: Elevación de ALT)</b>												
19	randomised trials	serious <sup>1</sup>	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	443/40899 (1.1%)	1%	-	10 fewer per 1000 (from 10 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

<sup>1</sup> La revisión sistemática reporta que un número importante de estudios no reportaron la forma en que se realizó la aleatorización, el enmascaramiento. De igual forma un número importante de estudios presentaron pérdidas al seguimiento.

<sup>2</sup> Intervalos de confianza amplios que cruzan el 1.

## Anexo 6

### Reporte de participación de pacientes en el desarrollo de la GPC

Momento dentro del desarrollo de GPC	Estrategias para la participación de pacientes	Resultado	Incorporación
1. Identificación y graduación de desenlaces	Participación	Se identificaron los desenlaces en los cuales la votación de los representantes de los pacientes no fue congruente con la del resto de participantes del grupo desarrollador, dando espacio para la discusión sobre sus opiniones y se acordó validar algunos desenlaces como importantes según sus perspectivas.	Los siguientes desenlaces se calificaron como importantes teniendo en cuenta la opinión y participación de los representantes de los pacientes: a) Aumento de la capacidad de ejercicio y porcentaje de cambio en el peso corporal, en la pregunta clínica 1. b) Porcentaje de cambio en el peso corporal, en la pregunta clínica 2. c) Cáncer, en las preguntas clínicas 7 y 9.
2. Formulación de recomendaciones	Participación	Durante las reuniones de formulación de recomendaciones se contó con la participación de los representantes de los pacientes, quienes aportaron sus opiniones y contribuyeron durante las discusiones y los consensos con el grupo desarrollador de la guía para la elaboración de las recomendaciones. a) En la pregunta clínica 1 los representantes de pacientes expresaron su deseo de recibir instrucciones claras a la hora de la prescripción del ejercicio. b) En la pregunta clínica 5 se les preguntó a los representantes de pacientes su opinión respecto al uso de la escala de Framingham recalibrada para Colombia, en pacientes de alto riesgo (donde no hay información de buena calidad que sustente su uso). c) En la pregunta clínica 7 los pacientes expresaron gran interés en la adopción de estrategias para prevenir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, por lo que manifestaron estar	a) En la pregunta clínica 1 se incluyeron puntos de buena práctica clínica a favor del ejercicio supervisado con ciertas indicaciones sobre la evaluación previa a la prescripción, las características y beneficios del ejercicio, así como los signos de alerta a tener en cuenta. b) Los representantes de pacientes manifestaron comprender la importancia de utilizar una escala de riesgo y estuvieron de acuerdo con su uso en pacientes de alto riesgo, considerando que es mayor el beneficio de recibir manejo farmacológico que el riesgo de administrar los medicamentos. Por tanto, el consenso del grupo fue generar una recomendación a favor del uso de la escala de Framingham recalibrada para Colombia (pregunta clínica 5). c) Los miembros del grupo desarrollador (incluyendo los representantes de los pacientes) coincidieron en que, tanto en prevención

		<p>de acuerdo con el inicio de la terapia farmacológica, aun cuando se encuentren asintomáticos (prevención primaria) y a pesar del potencial riesgo de presentar efectos adversos asociados.</p> <p>d) En la pregunta clínica 9 se les preguntó a los representantes de pacientes su opinión respecto a los efectos secundarios asociados al uso de ácido nicotínico, frente a lo cual manifestaron que resultan indeseables para ellos y que solo estarían dispuestos a asumir el riesgo de presentarlos en caso de no contar con más alternativas de manejo farmacológico.</p> <p>e) En la pregunta clínica 10 los representantes de pacientes tuvieron opiniones diferentes respecto a la tolerancia de los efectos secundarios de la terapia con omega 3, especialmente en cuanto al riesgo de presentar mal olor o sabor a pescado. Algunos expresaron que aceptarían este efecto adverso, con tal de recibir los potenciales beneficios del medicamento, mientras otros opinaron lo contrario.</p> <p>f) En la pregunta clínica 11, los representantes de pacientes mostraron poca disposición a aceptar la terapia con resinas secuestradoras de ácido biliar, considerando la pobre calidad de la evidencia respecto a los desenlaces clínicos de interés y los efectos secundarios a nivel gastrointestinal como constipación, dolor abdominal, náuseas y flatulencia.</p> <p>g) En la pregunta clínica 14 los representantes de los pacientes solicitaron de forma expresa que se recomiende que el personal médico discuta con los pacientes todos los riesgos asociados con el uso de los diferentes medicamentos antes del inicio de la terapia.</p>	<p>primaria como secundaria, el beneficio de la terapia con estatinas supera el riesgo de los efectos adversos, se generaron recomendaciones a favor del uso de estatinas en ambas poblaciones.</p> <p>d) Teniendo en cuenta la opinión de los representantes de los pacientes y también la evidencia disponible sobre los efectos del tratamiento con ácido nicotínico, se decidió generar una recomendación débil a favor de su uso, como terapia alternativa en personas con historia de intolerancia o contraindicación para recibir estatinas.</p> <p>e) La decisión del grupo fue generar recomendaciones diferenciales que tuvieran en cuenta las preferencias de los pacientes, por lo que dentro de las recomendaciones sobre el uso de omega 3 se plantearon otras alternativas de manejo para aquellos pacientes que no estén dispuestos a aceptar el efecto adverso de mal olor o sabor a pescado.</p> <p>f) Todos los miembros del grupo estuvieron de acuerdo con la opinión de los representantes de los pacientes, por lo cual se generó una recomendación débil a favor del uso de resinas secuestradoras de ácidos biliares como opción farmacológica alterna en caso de intolerancia a otras terapias.</p> <p>g) Se generaron recomendaciones en las que se propone evaluar la existencia de condiciones predisponentes a desarrollar efectos adversos y considerar estas condiciones al momento de definir la intensidad de la terapia a emplear así como discutir con el paciente la relación riesgo-beneficio y sus preferencias antes de iniciar el tratamiento.</p>
3. Revisión de los documentos preliminares de una	Consulta	Una vez se generó el documento preliminar de la GPC para usuarios, éste se sometió a revisión por	Se tuvieron en cuenta los aportes de los representantes de pacientes y se incluyó

guía de práctica clínica		parte de los representantes de los pacientes, quienes resaltaron la necesidad de ampliar la información sobre las causas de la dislipidemia, los consejos para tener un estilo de vida saludable, la seguridad de los medicamentos y la realización de exámenes de control.	información más detallada sobre los factores que influyen en el desarrollo de la dislipidemia, las estrategias relacionadas con estilos de vida saludables (ejercicio y nutrición), los efectos secundarios más frecuentes de los medicamentos y algunas condiciones en las que no es aconsejable la terapia farmacológica. También se aportó información sobre la vigilancia de la respuesta al tratamiento.
4. Construcción del documento de información para pacientes	Consulta y participación	<p>Previo a la elaboración de la versión de la GPC para usuarios se les preguntó a los representantes de los pacientes que información consideraban importante para ser incluida y en qué aspectos enfatizar. Posteriormente se formó un grupo focal de pacientes con dislipidemias a quienes se les presentó el documento preliminar de la GPC para usuarios y se discutió el contenido de dicha guía. Durante esta reunión los miembros del grupo focal participaron activamente en la elaboración de la versión final.</p>	<p>Gracias a las sugerencias y a la retroalimentación recibida en la reunión con el grupo focal de pacientes, se realizaron modificaciones en el lenguaje empleado y se incluyeron tablas y gráficos, de tal manera que la forma de presentación de la información contenida en esta versión de la guía facilitara su comprensión por parte de los usuarios.</p> <p>Se hizo especial énfasis en las secciones sobre estilos de vida saludables, ejemplificando y aclarando términos sobre los grupos de alimentos recomendados y sobre las características del ejercicio, principalmente en cuanto a la frecuencia de la actividad física y las diferentes etapas (calentamiento, central y recuperación). También se acordó mencionar las condiciones de riesgo que se tienen en consideración para definir la realización del perfil lipídico. Por último, se eliminó la información sobre los nombres comerciales de los medicamentos hipolipemiantes disponibles en Colombia, ya que los participantes lo consideraron irrelevante.</p>

## Anexo 7

### Matriz de agregación y calificación de opiniones de los procesos de socialización

No.	Nombre del actor del SGSS	Institución que representa	Datos de contacto	Opinión	Categoría o tipo de opinión*	Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión**	Resultados de evaluación de la opinión***
1.	Magda Jeannette Alba Saavedra	División de Investigación es Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud – FUCS	mjalba@fucsalud.edu.co	A. ¿A qué hace referencia el aumentar la actividad física? Un paciente sedentario que pase a categoría irregularmente activo implica que aumentó su actividad física pero ese no es el objetivo. Al final lo que se quiere es que la población sea regularmente activa. Esa sería la intervención que se desearía evaluar.	2	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 1). Pág. 1.	1. En la pregunta clínica 1 se evaluará la actividad física según su intensidad y en las intervenciones se incluirá la actividad física supervisada y no supervisada.
				B. De acuerdo con los desenlaces de la pregunta clínica 1.	3	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 1). Pág. 1.	1.
				C. Puede tener comparador no dieta u otras dietas por ejemplo dieta baja en grasas. El estudio predimed por ejemplo compara 2 dietas mediterráneas con una dieta mediterránea baja en grasas.	2	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 2). Pág. 2.	1. En la pregunta clínica 2 además de las intervenciones previamente definidas, se incluirán las siguientes: Dieta baja en grasas, dieta modificada en grasas y dieta combinada (baja y modificada en grasas). El comparador será ninguna recomendación nutricional. En caso de encontrar comparadores adicionales durante el proceso de revisión de la literatura, también se incluirán en el análisis.
				D. Esta pregunta tiene que tener evaluación económica. Serían desenlaces a medir.	2	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica	2. Inicialmente se consideró hacerlo pero por razones de recursos y en concertación con Colciencias y el

					3). Pág. 3.	Ministerio, se le dio prioridad a la pregunta económica de tratamiento farmacológico. Por este motivo los desenlaces de la pregunta clínica 3 no harán parte del análisis económico.
			E. Disminución de mortalidad por causa cardiovascular.	1	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 4). Pág. 3.	2. Se decidió dejar mortalidad como desenlace ya que aplican otras causas, no solo cardiovasculares. En caso de encontrar específicamente mortalidad por causa cardiovascular, se hará claridad y se reportarán los resultados de manera puntual en este aspecto.
			F. Si esta es la pregunta, entonces la intervención a evaluar es la monoterapia y el comparador estatina más ezetimibe.	2	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 9B). Pág. 7.	1. Se definió que se evaluarán 2 intervenciones: A). Uso de Estatinas asociadas con inhibidores de la absorción de colesterol (Ezetimibe) y B). Uso de inhibidores de la absorción de colesterol (Ezetimibe) como monoterapia. En ambos casos el comparador será no usarlos.
			G. Evaluar los desenlaces de seguridad además de cáncer.	2	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 9B). Pág. 7.	2. Siguiendo las pautas metodológicas de la presente guía, con la participación de expertos temáticos y pacientes se realizó la graduación de los desenlaces por votación y consenso entre los participantes, definiendo como críticos e importantes los que se publicaron en el documento.
			H. Debería hacerse aclaración definiendo si estaba o no en metas. Si está en metas cuándo pido el control y si no está en metas cuándo pido el control.	2	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 13). Pág. 10.	1. Se incluyó esta sugerencia en la redacción de la pregunta clínica 13. Se diferenciará si el paciente se encontraba previamente en metas terapéuticas o no.
			I. ¿Costo efectividad no sería un desenlace?	2	Preguntas clínicas y desenlaces	2. La pregunta contestará cuál estrategia es más costo-efectiva de

						(pregunta clínica 15). Pág. 11.	acuerdo con los desenlaces que se consideraron críticos.
				J. Includo este texto en el documento de alcance y objetivos pensé que se encontrarían preguntas para responder en este sentido. Cuándo está indicada la Proteína C ultrasensible para clasificación de riesgo en pacientes con dislipidemias, por ejemplo.	4	Definición de alcances y objetivos. Pág. 7.	2. Se consideró inicialmente incluir la PCR como método de tamizaje en casos especiales, sin embargo, durante las reuniones con los delegados del Ministerio de la protección social y Colciencias, se decidió excluirla por razones relacionadas con recursos. Por lo que se corregirá esta anotación en el documento definitivo de alcances y objetivos de la guía.
				K. Ni la enfermedad renal crónica en terapia de remplazo renal.	2	Definición de alcances y objetivos. Pág. 11.	1. Se acepta la sugerencia sobre los grupos que no se toman en consideración en la presente guía, por lo que se incluirá en este ítem la enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal.
2.	Victoria Molina	Asociación Colombiana de Fisioterapia- ASCOFI	vema4@yahoo.com, presidencia@ascofi.org.co	A. Excluir el término <i>paramédico</i> y reemplazarlo por equipo de salud.	1	Definición de alcances y objetivos. Pág. 12.	1. Se acepta la sugerencia, por lo que empleará el término <i>personal del área de la salud</i> y se corregirá en el documento.
				B. Considera que el grupo desarrollador de la guía no es multidisciplinario al no incluir otros profesionales de la salud no médicos (Por ejemplo, Fisioterapeutas y Nutricionistas).	4	Definición de alcances y objetivos.	1. Se acepta, por lo cual se envía invitación de participación a la Asociación Colombiana de Fisioterapia y a la Asociación Colombiana de Nutrición Clínica.
				C. En los desenlaces no se habla sobre las diferentes estrategias de actividad física como opción de tratamiento (Por ejemplo, actividad física con o sin prescripción).	2	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 1). Pág. 1.	1. Definiremos actividad física de intensidad leve, moderada y severa. Tendremos en cuenta esta sugerencia y evaluaremos actividad física supervisada y no supervisada como intervenciones.
				D. Incluir las preguntas relacionadas con manejo no farmacológico. Preguntas sugeridas: a) En población adulta con dislipidemia con	2	Preguntas clínicas y desenlaces	2. En reuniones previas de concertación con delegados de Colciencias y del Ministerio se definieron los tópicos a evaluar en

				<p>tratamiento no farmacológico centrado en la actividad física, ¿cada cuánto debe realizarse el control de niveles de colesterol?</p> <p>b) En población adulta con dislipidemia, ¿cuáles son los modelos de atención centrados en el ejercicio, con mejor evidencia científica?</p>			<p>las preguntas clínicas según los alcances y objetivos de la guía. Se incluyeron las preguntas 1 y 2 para evaluación de estrategias no farmacológicas (ejercicio y nutrición, respectivamente).</p>
				<p>E. Sugieren modificar la intervención, comparación y desenlaces de la Pregunta clínica 1.</p> <p>a) <i>Intervención:</i> Evaluación del nivel de actividad física (Comportamiento, hábitos) y aptitud física.</p> <p>b) <i>Comparación:</i> Físicamente inactivos vs físicamente activos</p> <p>c) <i>Desenlace:</i> Prescripción bajo los criterios de intensidad, frecuencia, tipo, y duración del ejercicio; basada en los principios de individualidad, sobrecarga, progresión, especificidad y reversibilidad.</p> <p>d) <i>Resultado:</i> % de aumento de los niveles de colesterol-HDL y en la disminución del colesterol total y triglicéridos, utilizados como sustrato energético durante el ejercicio.</p> <p>Adaptaciones en los diferentes sistemas. Empoderamiento respecto al hábito del ejercicio, reflejado en una mejor calidad de vida.</p>	2	<p>Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 1). Pág. 1.</p>	<p>2. Se realizaron algunas modificaciones en la pregunta clínica 1. Se evaluará la actividad física según su intensidad y en las intervenciones se incluirá la actividad física supervisada y no supervisada. Sin embargo, en esta fase del desarrollo de la guía no es posible incluir nuevas preguntas.</p>
3.	Alejandro Mesa	MSD	<p>alejandro.mesa.urdinola@merck.com</p> <p>Tel: 3185780180</p>	<p>A. La población que se incluye en la pregunta es muy amplia, por lo cual no se pueden excluir poblaciones con características especiales, por ejemplo en cuanto a comorbilidades que son comunes en los pacientes con dislipidemia (diabetes, enfermedad renal). En el caso en particular creo que no se puede excluir el paciente con insuficiencia renal con dislipidemia, por eso</p>	2	<p>Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 9B). Pág. 7.</p>	<p>2. En reuniones de concertación con los delegados de Colciencias y del Ministerio de salud y protección social, se definieron los grupos poblacionales que no se tomarían en consideración por encontrarse fuera del alcance y los objetivos de la presente guía. Por esta razón no se incluirán los pacientes con</p>

				recomiendo que se evalúe el artículo: Lancet. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.			enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal dentro de la población a evaluar.
				B. Tampoco se aclara en las preguntas si se evaluará el efecto de las intervenciones en prevención primaria y secundaria.	4	Preguntas clínicas y desenlaces.	1. Se evaluará el efecto de las intervenciones como medidas de prevención primaria de eventos cardio o cerebrovasculares y medidas de prevención secundaria de dislipidemias en la población general.
				C. En cuanto a la regresión de la placa aterosclerótica este artículo analiza la relación entre la reducción del LDL y este efecto: Am J Cardiol 2005;96[suppl]: 61F-68F.	2	Preguntas clínicas y desenlaces.	2. Una vez realizada la reunión de graduación de desenlaces en la que participaron expertos temáticos y pacientes, la regresión de la placa aterosclerótica no se consideró crítico o importante, por lo que no se tendrá en cuenta.
				D. Este otro artículo evalúa como la combinación de simvastatina y ezetimibe vs atorvastatina logra más eficacia con buena tolerabilidad en pacientes ancianos: Am J Cardiol 2010;106:1255-1263.	2	Preguntas clínicas y desenlaces.	1. Se determinará la inclusión de la bibliografía sugerida, según la evaluación de la calidad metodológica del estudio.
				E. En pacientes diabéticos de alto riesgo este artículo muestra como es más eficaz la combinación de ezetimibe-simvastatina que duplicar la dosis de las estatinas. Diab Vasc Dis Res. 2013 May;10(3):277-86.	2	Preguntas clínicas y desenlaces.	2. En reuniones de concertación con los delegados de Colciencias y del Ministerio de salud y protección social, se definieron los grupos poblacionales que no se tomarían en consideración por encontrarse fuera del alcance y los objetivos de la presente guía. Por esta razón no se incluirán los pacientes con comorbilidades asociadas, como diabetes <i>mellitus</i> , dentro de la población a evaluar.
4.	Jorge Enrique Saenz	Pfizer Colombia	enrique.saenz@pfizer.com	Envían documento que aporta información respecto al uso de atorvastatina, de utilidad para responder la pregunta clínica 7.	2	Preguntas clínicas y desenlaces (pregunta clínica 7). Pág. 5.	1. Se determinará la inclusión de la bibliografía sugerida, según la evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

5.	Rodrigo Restrepo González	Ministerio de Salud y Protección Social	rrestrepo@minsalud.gov.co	A. Se elogia el hecho de que en muchas de las recomendaciones se hace un énfasis importante en los cambios de hábitos, incorporando estilos de vida saludables en personas con diagnóstico o sospecha de dislipidemia.	3	Recomendaciones (preguntas clínicas 1 y 2). Pág. 1-5.	1.
				B. Se hace necesario generar investigación frente a la evaluación del riesgo cardiovascular, toda vez que el modelo Framingham no considera la variable "actividad física", ni considera la "circunferencia abdominal", los cuales hacen parte de las evidencias como factor de riesgo. De acuerdo con las evidencias recabadas, han recomendado utilizar el Framingham y ajustarlo, multiplicando por 0,75 el valor final de la ecuación, toda vez que los estudios recientes sobreestiman el riesgo en un 25% en la población hispana. Sugerimos evaluar (y recomendar) la escala de la OMS, la cual, a criterio del Equipo y Consultores de la Subdirección de Enfermedades No Transmisibles (Grupo ECV - Proyecto Entornos Laborales Saludables), se podría considerar un "Framingham Mejorado", toda vez que en su construcción se tuvieron en cuenta los diferentes modelos y se realizaron los ajustes para que cada Región maneje la tabla correspondiente, según la calibración hecha.	2	Recomendaciones (pregunta clínica 5). Pág. 7.	2. La metodología empleada para la formulación y recomendación de la escala de la OMS para valoración del riesgo cardiovascular, se basó en un consenso de expertos y carece de estudios primarios realizados específicamente en población colombiana. No existe un proceso de validación en nuestra población. Para la población Colombiana actualmente solo se cuenta con la validación de las escalas de PROCAM y Framingham, estudios que serán publicados en el próximo número de la revista colombiana de cardiología y que sirvieron como fundamento para las recomendaciones planteadas en la presente guía.
6.	Abel González Vélez	Ministerio de salud y protección social		Durante la reunión de socialización de recomendaciones del 31 de Enero de 2014 preguntó sobre la frecuencia de realización de perfil lipídico como estrategia de tamización para dislipidemias.	2	Recomendaciones (pregunta clínica 3). Pág. 5.	1. Se incluyó recomendación en la pregunta clínica 3 sobre la frecuencia de tamización. De tal forma que se realice un nuevo perfil lipídico cada año a personas con factores de riesgo adicionales y cada 2 años a personas sin estos factores

							de riesgo.
7.	Ana Castillo	Sanitas EPS	anacastill og@gmail .com Tel: 3102084 181	Aunque en el documento no está la recomendación sobre la frecuencia de la tamización para dislipidemia, si la mencionaron en la socialización: Anual. Ninguna recomendación internacional establece esa frecuencia en población general sin que irrumpa algún evento vital que lo convierta en persona de riesgo. Sugiero revisar esa recomendación y la evidencia para hacerlo que debe quedar claramente descrita en el documento final.	2	Recomendaciones (pregunta clínica 3). Pág. 5.	1. Se incluyó recomendación en la pregunta clínica 3 sobre la frecuencia de tamización. De tal forma que se realice un nuevo perfil lipídico cada año a personas con factores de riesgo adicionales y cada 2 años a personas sin estos factores de riesgo.
8.	Iván Darío Flórez Gómez	Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS		A. El título de la guía hace referencia, entre otros aspectos clínicos, a la prevención de las dislipidemias en la población mayor de 18 años; sin embargo, el enfoque de las preguntas clínicas, específicamente las que describen las estrategias de actividad física y nutrición especifican la población con diagnóstico establecido de dislipidemia. Sugerimos coherencia entre el título, el alcance y la población a la que se dirigen las recomendaciones.	2	Recomendaciones (preguntas clínicas 1 y 2). Pág. 1-5.	2. Dentro del proceso de concertación de los alcances y objetivos de la guía se discutió con los representantes del ministerio las definiciones de prevención primordial, primaria y secundaria en lo referente a dislipidemias. Se acordó que el enfoque de la guía sería la prevención primaria de eventos cardiovasculares (prevención secundaria de dislipidemias) y se decidió hacer extensivas las recomendaciones sobre nutrición y ejercicio a la población general a través de puntos de buena práctica clínica.
				B. La pregunta 1 se refiere al impacto que tiene en los desenlaces definidos, la comparación entre aumentar el ejercicio supervisado y el no supervisado, con no aumentarlo; las recomendaciones hacen referencia a las características que debe tener una sesión de actividad física; sin embargo, no responde a la pregunta clínica de manera precisa. Se sugiere dar respuesta de alguna manera a	2	Recomendaciones (pregunta clínica 1). Pág. 1.	2. Para la pregunta clínica 1 no se encontró evidencia que demuestre impacto del ejercicio sobre los eventos cardio y cerebrovasculares de interés como estrategia de prevención secundaria en dislipidemias. Sin embargo, por consenso de expertos, se decidió realizar recomendaciones débiles a favor del ejercicio teniendo en

			esta pregunta dentro de la recomendación. La inclusión de uno o varios de los desenlaces en los cuáles se encontró efecto con la(s) intervenciones, es una forma de incluir la respuesta, sin necesidad de modificar la recomendación, como se discute en la siguiente viñeta. Por ejemplo: Se sugiere realizar ejercicio de resistencia cardiovascular.... Con el fin de disminuir la posibilidad de eventos cardiovasculares...			cuenta los potenciales beneficios sobre otros desenlaces. Tampoco se encontró evidencia que permita generar recomendaciones diferenciales sobre el ejercicio supervisado frente al no supervisado. Nuevamente, el consenso del grupo fue generar puntos de buena práctica clínica a favor del ejercicio supervisado con ciertas indicaciones.
			C. En la pregunta 2 se recomienda incluir dentro del texto de la recomendación los desenlaces en los que la evidencia muestra un impacto.	2	Recomendaciones (pregunta clínica 2). Pág. 3.	2. No se encontró evidencia que demuestre impacto de las intervenciones nutricionales sobre los eventos cardio y cerebrovasculares de interés como estrategia de prevención secundaria en dislipidemias. Solo se documentó impacto sobre mortalidad con la dieta mediterránea en prevención secundaria pero la fuente fue evidencia indirecta. Por consenso de expertos se formularon recomendaciones débiles a favor de la intervención, considerando otros potenciales beneficios.
			D. El tercer punto de buena práctica clínica no corresponde por definición a un punto de buena práctica, ya que su planteamiento se sustenta en evidencia.	2	Recomendaciones (pregunta clínica 2). Pág. 3.	2. Se consideró importante mencionar la limitación en la ingesta de edulcorantes calóricos, como punto de buena práctica clínica, ya que no está incluido de manera específica en ninguna de las dietas evaluadas.
			E. En la recomendación de la pregunta 3 no hay observaciones; sin embargo, el segundo y tercer punto de buena práctica clínica debería sustentarse en evidencia para no	2	Recomendaciones (pregunta clínica 3). Pág. 5.	1. Aceptamos la sugerencia respecto al segundo punto de buena práctica clínica sobre desestimar el uso de colesterol total como indicador;

			recomendarlo, ya que son intervenciones de tecnologías que debieron evaluarse en su efectividad y seguridad antes de establecer esta recomendación.			considerando que no se evaluó su efectividad y seguridad, se decidió eliminar este ítem. En lo referente al tercer punto de buena práctica clínica, aunque se trata de una intervención que excede los alcances y objetivos de la presente guía, se consideró importante mencionarlo, principalmente por su potencial impacto en costos para el sistema de salud colombiano.
			F. Para la pregunta 5, el primer punto de buena práctica clínica debe recomendarse sustentado en evidencia, por lo que debe hacer parte de la recomendación.	2	Recomendaciones (pregunta clínica 5). Pág. 7.	1. Se acepta la sugerencia sobre el primer punto de buena práctica clínica y se incluirá dentro de las recomendaciones.
			G. En la pregunta 6, el segundo punto de buena práctica clínica de la segunda recomendación se basa en evidencia, por lo que debe hacer parte de las recomendaciones y debe describirse la evidencia que sustenta la no recomendación de dichas intervenciones.	2	Recomendaciones (pregunta clínica 6). Pág. 8.	2. Se consideró importante mencionarlo por su potencial impacto en costos para el sistema de salud colombiano, aunque excede los alcances y objetivos de la presente guía.
			H. Para el resto de recomendaciones no hay observaciones; sin embargo se recomienda en general, incluir los desenlaces evaluados dentro de la recomendación.	2	Recomendaciones (preguntas clínicas 1-14).	2. Los desenlaces evaluados se encuentran detallados en la sección de relación entre evidencia y recomendaciones (discusión) de todos los protocolos desarrollados.

\*Categoría o tipo de opinión

1. Edición (ortografía, redacción)
1. Solicitud de aclaración de términos
2. Aporte
3. Comentarios positivos

#### 4. Comentarios negativos

**\*\*Documento, número de página y capítulo al que pertenece la opinión**

- Documentos posibles: definición de alcance y objetivos, preguntas clínicas y desenlaces críticos, recomendaciones, primera versión de la GPC, versión final de la GPC y sus productos: Versión larga, corta o versión para pacientes.
- Capítulo o paso metodológico al que pertenece la opinión según la presente Guía Metodológica

5. Anexos

6. Glosario

7. Introducción

**\*\*\*Resultados de la evaluación de la opinión**

1. Incluida

2. No incluida