

Revisión rápida eficacia y seguridad de estatinas de alta intensidad y ezetimiba

Siglas

AHA	American Heart Association
Apo A	Apoproteína A
Apo B	Apoproteína B
AUDC	Ácido Ursodeoxicólico
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
C-HDL	Colesterol-HDL
C-LDL	Colesterol-LDL
CT	Colesterol total
CV	Cardiovascular
DME	Diferencia de medias estandarizada
EA	Evento adverso
EACM	Eventos adversos cardiovasculares mayores
ECA	Estudios controlados aleatorizados
ECVA	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
ECV	Enfermedades cardiovasculares
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICP	Intervención coronaria percutánea
IM	Infarto de miocardio
Lp(a)	Lipoproteína(a)
MACE mayores	Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores
No-HDL	Diferente a las lipoproteínas de alta densidad
OR	Razón de probabilidades
PCSK-9	Proteína convertasa subtilisina/kexina 9
RICE	Razón Incremental de costo efectividad
SUCRA	Superficie bajo la curva de clasificación acumulativa
TG	Triglicéridos
TVP	Trombosis venosa profunda
TEV	Tromboembolismo venoso

Introducción

A nivel mundial, el colesterol elevado causa 2,6 millones de muertes al año, la hiperlipidemia son importantes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Está bien establecido que la morbilidad y la mortalidad entre las personas con ECV o con alto riesgo de padecerla se pueden reducir significativamente con el uso de fármacos hipolipemiantes incluidas las estatinas y la ezetimiba (1)(2), estos medicamentos a menudo se recetan conjuntamente, ya sea como pastillas separadas o como una combinación de dosis fija (1). Las estatinas se utilizan ampliamente en la práctica clínica y se recomiendan como tratamiento de primera línea para las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (3), las estatinas tienen un papel central en la gestión y se recomiendan en todas las directrices publicadas sobre terapia hipolipemiante (4), la guía AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA de 2018 sobre el manejo del colesterol en sangre recomienda el uso de estatinas en función de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, en lugar de objetivos de nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que se usaban anteriormente para guiar la intensidad de las estatinas (5). Actualmente, el tratamiento de la dislipidemia se basa en la evaluación individualizada de los factores de riesgo (6).

Sin embargo, en ensayos clínicos se han documentado eventos adversos relacionados con las estatinas, que incluyen síntomas musculoesqueléticos y elevación de las transaminasas hepáticas (7), lo que ha conllevado al cuestionamiento de las terapias con monoterapias (6). Los tratamientos absolutos sin estatinas sólo deben considerarse en pacientes de alto riesgo que tienen una respuesta subóptima a las estatinas y/o son intolerantes al tratamiento con estatinas (8), pero en la práctica clínica, la evidencia, como los ECA, las guías y las recomendaciones para estas terapias sin estatinas, es muy limitada, lo que proporciona poco respaldo de eficacia basado en evidencia para que los médicos utilicen solo terapias sin estatinas en el tratamiento de la dislipidemia (6).

Algunos estudios relacionados con las estatinas se han centrado en la comparación entre terapias combinadas con estatinas con monoterapias con estatinas (9). Por tanto, las estatinas siguen siendo uno de los principales fármacos para el tratamiento de la hiperlipidemia, especialmente en combinación con otros fármacos (6). La reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) mediante un régimen centrado en estatinas es fundamental para la prevención cardiovascular primaria y secundaria (10) (11).

En las directrices revisadas de la última década, los objetivos de tratamiento del C-LDL se han reducido constantemente para los grupos de alto y muy alto riesgo (12) A menudo se recetan estatinas de alta intensidad y muchos pacientes requieren medicamentos combinados como ezetimiba. Ezetimiba es la opción más común cuando no se logra el objetivo del tratamiento con estatinas en monoterapia o la persona es intolerante al fármaco (4,12).

El tratamiento farmacológico de primera línea son las estatinas, seguidas de ezetimiba. Los objetivos de tratamiento ideales son una reducción del 50% y <70 mg/dL o <55 mg/dL (en presencia de enfermedad vascular) del C-LDL (4)

Los médicos a menudo se enfrentan al dilema de elegir las estatinas óptimas con la mayor eficacia y los menores efectos adversos, comprender la relación entre los tipos y dosis de estatinas y los eventos adversos específicos puede ayudar a los médicos a tomar decisiones adecuadas (13).

Objetivo

El objetivo de la presente revisión es identificar, valorar y sintetizar la evidencia disponible en literatura científica en relación con la efectividad, seguridad y evaluaciones económicas de rosuvastatina y ezetimiba con la terapia habitual estándar en pacientes con alto y muy alto riesgo cardiovascular.

Preguntas objeto

Pregunta 1 ¿Cuál es la eficacia y seguridad en pacientes con alto riesgo o muy alto riesgo cardiovascular y/o dislipidemias de rosuvastatina versus atorvastatina?

Pregunta 2.1 ¿Cuál es la eficacia y seguridad en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular y/o dislipidemias de la combinación rosuvastatina/ezetimiba versus atorvastatina combinada con ezetimiba?

Pregunta 2.2 ¿Cuál es la eficacia y seguridad en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular y/o dislipidemias de la combinación rosuvastatina/ezetimiba versus ezetimiba?

Pregunta 2.3 ¿Cuál es la eficacia y seguridad en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular y/o dislipidemias de la combinación rosuvastatina/ezetimiba versus atorvastatina?

Metodología

Se buscaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis en PubMed, Epistemonikos y la base de datos Cochrane. Guías de práctica clínica, evaluaciones económicas y evaluaciones de tecnología en salud en IETS, INATHA, CADTH, NICE, RedETSA, ICER, SIGN, GIN, AHRQ, NIHR Centre for Reviews and Dissemination (CRD) y Asociación Colombiana de Cardiología y cirugía cardiovascular, Asociación Colombiana de endocrinología, diabetes y metabolismo conforme correspondiera al tipo de fuente, desde su inicio hasta marzo de 2024 (Anexo 1).

La búsqueda de evaluaciones económicas se complementó haciendo uso de la herramienta de inteligencia artificial consensus la cual utiliza la IA para encontrar respuestas en artículos de investigación, y la mejor manera de hacer la búsqueda es mediante preguntas, por lo cual para la búsqueda de evaluaciones económicas de costo efectividad se utilizaron las preguntas PICO, la búsqueda se llevó a cabo el 04 de marzo de 2024. Para exportar las referencias encontradas, la

versión de prueba de Consensus sólo permite la extracción de las primeras 10 referencias, las cuales fueron seleccionadas para tamización por título y abstracto sin filtro de año y tipo de estudio. Para la siguiente pregunta.

a. What is the cost-effectiveness in patients with high risk or very high cardiovascular risk and/or dyslipidemia of rosuvastatin versus atorvastatin?

Los estudios elegibles fueron revisiones que incluyeron 1) estudios con >1 grupo de pacientes que reciben tratamiento con estatinas (rosuvastatina, atorvastatina) o ezetimiba que compararon diferentes tipos o dosis de estatinas e informaron al menos un resultado primario de interés; los tratamientos fueron monoterapia o tratamiento complementario a la atención habitual, exceptuando tratamientos no farmacológicos (p. ej., dieta o ejercicio). Los controles de las no estatinas incluyeron placebo. 2) estudios clínicos publicados en revistas revisadas por pares y 3) informes en inglés o español. Los criterios de exclusión fueron: (1) artículos de revisión, 2) reseñas, resúmenes de reuniones, comentarios o cartas al editor, 3) literatura no publicada y 4) estudios no clínicos.

La selección incluyó metaanálisis en red, los cuales permiten combinar evidencias directas e indirectas de ensayos aleatorios, facilitando la comparación de todo tipo de estatinas incluso cuando no se comparan directamente entre sí en ensayos clínicos, mientras los metanálisis tradicionales sintetizan datos de ECA existentes y comparan la eficacia entre dos tratamientos con estatinas (14)

Tres revisores (AS, DCH y GS) examinaron en rayyan® de forma independiente los títulos y resúmenes de todos los artículos e identificaron las publicaciones elegibles. Las publicaciones identificadas como indecisas fueron revisadas por segundo par.

Los estudios se excluyeron principalmente por las siguientes razones: (a) irrelevancia para el propósito de la revisión, b) presentación de la intervención de estatinas como clase no identificación de moléculas individuales, c) estudios realizados en pacientes con enfermedades distintas a la dislipidemia o enfermedades cardiovasculares, d) desenlaces no pertinentes y e) tipo de diseño de los estudios o tipo de publicación.

Tras la tamización en rayyan® se dio revisión a las publicaciones preseleccionadas y se seleccionaron para la síntesis de evidencia las RSL y GPC publicadas en los últimos 5 años y evaluaciones económicas y evaluaciones de tecnología en salud publicadas en los últimos 10 años.

Se obtuvieron artículos y resúmenes potencialmente relevantes y se revisaron las ediciones de texto completo para su selección. Los participantes inscritos en los estudios seleccionados en las revisiones tenían hipercolesterolemia, diabetes mellitus o riesgo cardiovascular alto/moderadamente alto.

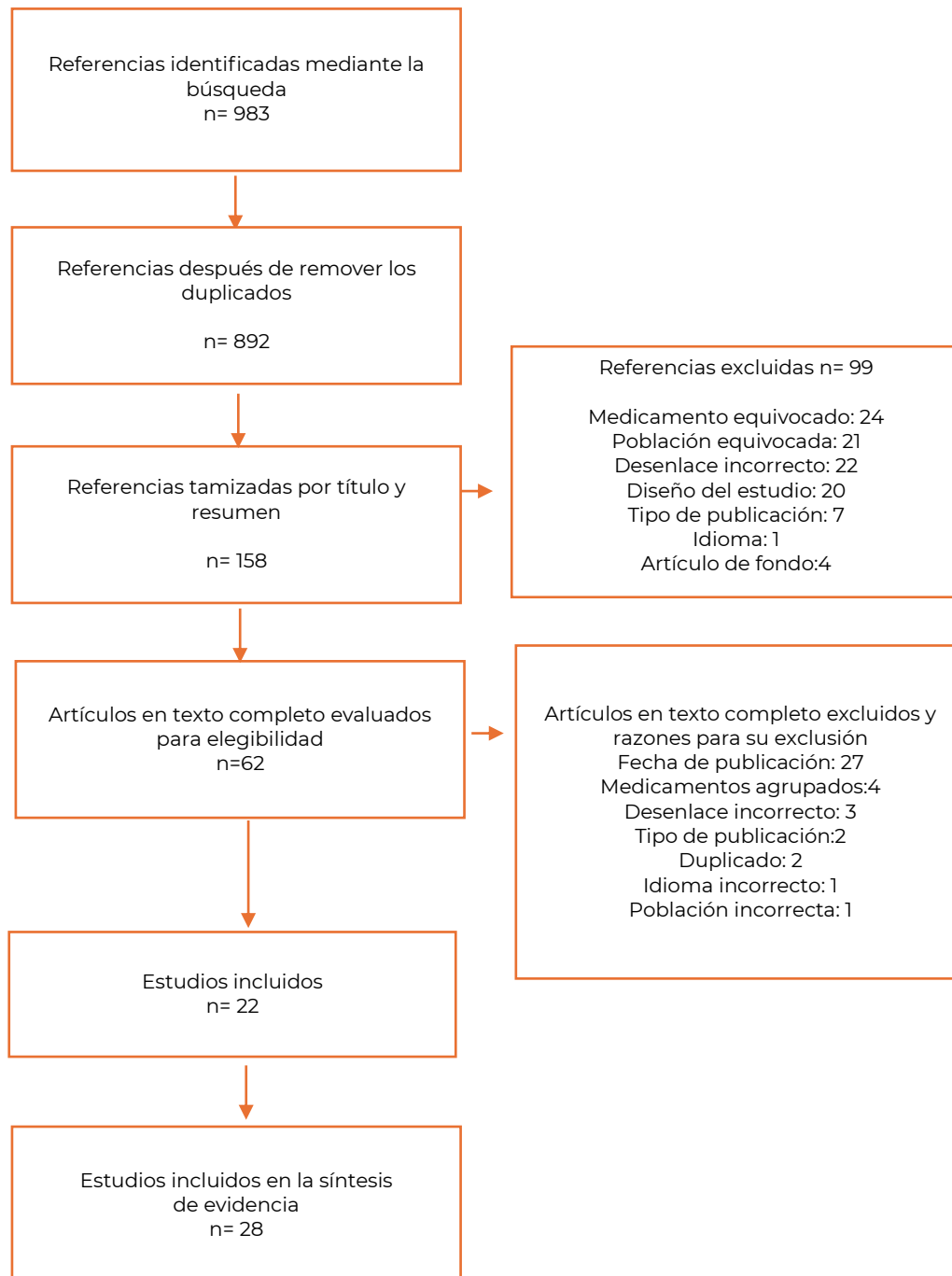
El riesgo general de sesgo reportado corresponde al del estudio original reportado.

Resultados

La búsqueda identificó 983 citas (953 de búsquedas en bases de datos y 30 de estudios identificados con otros métodos). Se identificaron 91 duplicados. Se

excluyeron por pertinencia 734, se tamizaron 158 referencias, de las cuales se preseleccionaron 62 publicaciones y por fecha de publicación se excluyeron 27 publicaciones. Finalmente, después de evaluar el texto completo, fueron excluidas 13 publicaciones y fueron elegibles 22 estudios. El grupo de expertos solicitante aportó títulos de 6 publicaciones para un total de 28 estudios incluidos en la síntesis de evidencia (Figura 1).

Figura 1 Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia



Revisiones sistemáticas de literatura

Eficacia

Atorvastatina vs rosuvastatina

Zhang, et al (2020)(15), en un metaanálisis de ensayos clínicos, compararon la eficacia y seguridad de rosuvastatina versus atorvastatina en la reducción del colesterol LDL en poblaciones del este asiático. Incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados con 5.930 participantes. Los estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo de publicación. El modelo de efectos aleatorios indicó que el tratamiento con rosuvastatina fue significativamente más efectivo que la atorvastatina en la reducción de los niveles de LDL-C (DM ponderada = -7.15 mg/dl; IC 95%: -10.71 a -3.60; $p < 0.0001$, $I^2 = 97\%$). Los análisis de sensibilidad confirmaron la consistente significancia estadística de estos resultados. Los análisis de meta-regresión no encontraron ninguna asociación significativa entre la superior eficacia de la rosuvastatina y variables como la edad, el sexo, el nivel basal de LDL-C y la duración del seguimiento. El análisis de subgrupos basado en diferentes dosis reveló que la rosuvastatina de 5 mg fue más potente en la reducción de LDL-C en comparación con la atorvastatina de 10 mg (DME = -5.61 mg/dl). Ambos fármacos fueron bien tolerados, con incidencias similares de eventos adversos (15).

Birdal, et al. (2023) (16) hacen una revisión y metanálisis de estudios contralados aleatorizados (ECAs) que tiene como objeto evaluar los desenlaces de trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes en manejo con estatinas o fibratos. Se incluyeron 27 ECAs que incluyeron evaluación de atorvastatina, rosuvastatina y fenofibratos con seguimiento de mínimo 6 meses ($n=137.940$). La evaluación de riesgo de sesgo hecha por los autores encontró que el riesgo de sesgo en la asignación y cegamiento de la asignación fue bajo; sin embargo, se encontró alto riesgo de sesgo para el cegamiento de los participantes y evaluadores en la mayoría de los estudios. El metanálisis en red encontró que la rosuvastatina presentó el mejor efecto benéfico en la reducción de TEV comparado con las estatinas incluidas (lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, simvastatina, pravastatina), los fibratos y el placebo. Con rosuvastatina encontraron una reducción del riesgo de presentar TEV comparado con atorvastatina (OR 0,64 IC 95% 0,44 a 0,95) y comparado con el fenofibrato (OR 0,37; IC 95% 0,25 a 0,56). Y comparado con placebo una reducción del riesgo estadísticamente significativa (OR 0,56; IC 95% 0,42 a 0,75) (16).

El metaanálisis de Borovac et al (2022) (17) cuyo objetivo fue resumir la evidencia actual sobre el impacto de una carga de estatinas (atorvastatina o rosuvastatina) en dosis altas antes de la intervención coronaria percutánea (ICP) en los resultados a corto plazo en pacientes que presentan síndrome coronario agudo (SCA), incluyó un total de 11 ensayos con 6.291 pacientes (3132 fueron asignados al azar a una carga de estatinas en dosis altas antes del procedimiento y 3159 formaron un grupo de control, pacientes con baja dosis de estos mismos medicamentos). Los ensayos que examinaron la carga de rosuvastatina inscribieron a un total de 1300 pacientes, de los cuales 649 fueron aleatorizados a dosis altas de rosuvastatina y 651 no recibieron estatinas ni placebo, mientras que

los ensayos que incluyeron la carga de atorvastatina inscribieron a un total de 4991 pacientes, de los cuales 2483 fueron aleatorizados a dosis altas de atorvastatina, mientras que 2508 comprendieron el grupo de control. La atorvastatina se administró en una dosis acumulada de al menos 80 mg antes de la PCI en todos los ensayos, mientras que la rosuvastatina se administró en una dosis acumulada de 40 mg antes de la PCI. En general, los ensayos incluidos tuvieron un riesgo bajo de sesgo con respecto al rendimiento, la detección, la deserción, el informe y otros posibles sesgos, mientras que, por otro lado, la mayoría de los ensayos tuvieron un riesgo poco claro con respecto al sesgo de selección (generación de secuencias aleatorias y ocultación de la asignación) (17).

La carga de estatinas en dosis altas se asoció con una reducción general de la tasa de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (major adverse cardiac and cerebrovascular event (MACCE) por sus siglas en inglés) del 43 % a los 30 días (RR 0,57; IC 95 %: 0,44 a 0,71) en toda la población con SCA. Esto se debió principalmente a los efectos de la rosuvastatina (reducción del riesgo del 54%), mientras que la atorvastatina redujo el riesgo de MACCE en un 31%, aunque esto tuvo una significación límite ($p=0,08$) - calidad de la evidencia moderada-. La carga de estatinas en dosis altas antes de la ICP se asoció con una reducción general del riesgo de IM del 39% a los 30 días (RR 0,61; IC 95% 0,46 a 0,80) en toda la población con SCA en comparación con el grupo de control. El RR para rosuvastatina fue de 0,51 IC 95% 0,36 a 0,72, mientras para atorvastatina fue de 0,67 IC 95% 0,43 a 1,04 - calidad de la evidencia alta-. Los resultados generales obtenidos en el análisis sugirieron una reducción del 8% en la muerte a los 30 días; sin embargo, debido a los resultados imprecisos, no se encontró ninguna diferencia significativa entre la carga de estatinas en dosis altas y el grupo de control (RR 0,92; IC 95% 0,67 a 1,26), rosuvastatina (RR 0,44, IC 95% 0,10 a 2,02) y atorvastatina (RR 0,95 IC 95% 0,69 a 1,31) - calidad de la evidencia baja- (17).

En el contexto del infarto de miocardio con elevación del ST (STEMI), la carga de atorvastatina se asoció con una reducción del 33% en MACCE (RR 0,67, IC 95% 0,48-0,94), mientras que en el infarto de miocardio sin elevación del ST (SCA-SEST), la carga de rosuvastatina se asoció con una reducción del 52 % en MACCE a los 30 días (RR 0,48; IC del 95 %: 0,34-0,66) -certeza de evidencia moderada a alta-. Los resultados de este metanálisis deben interpretarse con cautela debido a la posible presencia de sesgo de publicación y limitaciones, como estudios pequeños que contribuyen a la mayoría de los efectos observados y el ensayo más grande que demuestra un efecto neutral general de la carga de estatinas en los resultados clínicos. En conclusión, la atorvastatina reduce el MACCE en STEMI, mientras que la rosuvastatina reduce el MACCE en SCASEST a los 30 días (17).

Hodkinson, et al. (2022)(18) hicieron una revisión sistemática y metanálisis en red que comparó la eficacia de diferentes estatinas en la reducción de los niveles de colesterol diferente a las lipoproteínas de alta densidad (No-HDL), haciendo referentes a las lipoproteínas de baja y muy baja densidad, lipoproteínas de densidad intermedia, como desenlace para la prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos. Se incluyeron 42 ECAs ($n=11.698$) con pacientes adultos con diabetes tipo 1 (5% de los estudios), tipo 2 (83%) y tipo 1 o 2 (12%). 32 estudios incluyeron pacientes de prevención secundaria y 9 estudios estaban enfocados en población con prevención primaria, un estudio no fue claro

en este aspecto de la población incluida. 57% de los estudios usaron como comparador el placebo, en los 18 restantes el comparador era otra estatina. El seguimiento reportado fue entre 8 y 24 semanas (media 12 semanas). El riesgo de sesgo en general, evaluado con la herramienta RoB2 mostró 19 estudios con bajo riesgo de sesgo, los 23 restantes se catalogaron con algunas preocupaciones o alto riesgo de sesgo. El metanálisis comparó 15 intervenciones incluyendo rosuvastatina de alta intensidad (3 estudios), rosuvastatina de moderada intensidad (2 estudios) y de baja intensidad (1 estudio); atorvastatina de alta intensidad (10 estudios), moderada (15 estudios) y baja intensidad (7 estudios) y placebo, de acuerdo con las dosis descritas por el American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ver Tabla 1) (18).

Tabla 1. Dosis estatinas - Intensidad

Estatina	Baja intensidad (reducción de LDL en 20-30%)	Moderada intensidad (reducción de LDL 31 a 39%)	Alta Intensidad (reducción de LDL \geq 40%)
Atorvastatina	NA	10 a 20 mg	40 a 80 mg
Rosuvastatina	NA	5 a 10 mg	20 a 40 mg

NA= clasificación no disponible en las guías.

El análisis encontró que tanto la rosuvastatina en alta intensidad (DM -2,31; IC 95% -3,39 a -1,21), rosuvastatina de moderada intensidad (DM -2,27; IC 95% -3,00 a -1,49) y la atorvastatina de alta intensidad (DM -2,20; IC 95% -2,68 a -1,70) fueron estadísticamente significativas y las más efectivas en reducir el colesterol no-HDL comparado con placebo. Adicionalmente, la atorvastatina en todas las intensidades mostró una reducción estadísticamente significativa (moderada intensidad DM -2,06; IC 95% -2,48 a -1,63; baja intensidad -1,89; IC 95% -2,41 a 1,32). La rosuvastatina de baja intensidad no mostró una reducción estadísticamente significativa (DM -1,54; IC 95% -3,66 a 0,58) (18).

En la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA, surface under the cumulative ranking curve score) encontró que la rosuvastatina en dosis de moderada intensidad era el mejor tratamiento (puntaje 77,5%), seguido por la rosuvastatina de alta intensidad (76,8%). La atorvastatina de alta intensidad obtuvo un puntaje de 76,3% en el SUCRA. La comparación directa la disminución en mmol/L de colesterol no-HDL se describe en la tabla 2, mostrando la rosuvastatina de alta intensidad con mejor desempeño comparado con placebo, pero con diferencias no significativas comparadas entre las alternativas de tratamiento activo (Tabla 3) (18).

Tabla 2. Comparación del efecto del tratamiento en reducción de colesterol no-HDL (mmol/L) comparación directa de metanálisis pareado

Rosuvastatina alta intensidad						
-0,95 (-2,05 a 3,94)	Atorvastatina alta intensidad					
-0,41 (-2,38 a 1,55)	ND	Rosuvastatina moderada intensidad				
-0,15 (-2,00 a 1,71)	-0,16 (-0,49 a 0,17)	-0,23 (-0,57 a 0,11)	Atorvastatina moderada intensidad			
-0,83 (-2,01 a 1,38)	ND	-0,41 (-2,67 a 1,85)	ND	Rosuvastatina baja intensidad		
-0,31 (-2,00 a 1,39)	-0,07 (-0,77 a 0,64)	ND	-0,10 (-0,56 a 0,36)	ND	Atorvastatina baja intensidad	
-1,099 (-4,34 a 0,36)	-2,44 (-2,73 a -2,16)	-1,58 (-3,98 a 0,83)	-2,00 (-2,26 a -1,73)	-1,16 (-3,77 a 1,44)	ND	Placebo

Celdas muestran la diferencia de medias estandarizadas con IC 95% del tratamiento de la columna vs el tratamiento de la fila de comparaciones directas de metaanálisis pareado. ND= no disponible

Table 3. Comparación del efecto del tratamiento en reducción del colesterol no-HDL (mmol/L) Estimaciones de metanálisis en red.

Rosuvastatina alta intensidad						
-0,10 (-1,21 a 1,01)	Atorvastatina alta intensidad					
-0,04 (-1,14 a 1,23)	0,07 (-0,75 a 0,85)	Rosuvastatina moderada intensidad				
-0,24 (-1,32 a 0,85)	-0,14 (-0,57 a 0,29)	-0,73 (-2,84 a 1,39)	Atorvastatina moderada intensidad			
-0,77 (-2,91 a 1,38)	-0,66 (-2,81 a 1,48)	-0,73 (-2,84 a 1,39)	-0,52 (-2,65 a 1,60)	Rosuvastatina baja intensidad		
-0,43 (-1,54 a 0,69)	-0,32 (-0,84 a 0,17)	-0,38 (-1,20 a 0,43)	-0,18 (-0,67 a 0,27)	0,34 (-1,80 a 2,49)	Atorvastatina baja intensidad	
-2,31 (-3,39 a -1,21)	-2,20 (-2,69 a -1,70)	-2,27 (-3,00 a -1,49)	-2,06 (-2,48 a -,63)	-1,54 (-3,66 a 0,58)	-1,89 (-2,41 a -1,32)	Placebo

Celdas muestran la diferencia de medias estandarizadas con IC 95% del tratamiento de la columna vs el tratamiento de la fila de los estimados del metaanálisis en red.

Fuente: Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis

Los autores adicionalmente hicieron un análisis de subgrupo con pacientes de alto riesgo cardiovascular (10 estudios; n=4760) y riesgo bajo a intermedio (10 estudios; n=7028), encontrando que para los pacientes de riesgo bajo a moderado todos los tratamientos excepto la rosuvastatina de baja intensidad presenta una reducción estadísticamente significativa de los niveles de colesterol no-HDL. En los pacientes de alto riesgo cardiovascular ninguna intervención mostró diferencias estadísticamente significativas comparadas con placebo, siendo la atorvastatina de alta intensidad la que tuvo el mejor desempeño (DM -1,98; IC 95% -4,16 a 0,26) (18).

La revisión sistemática y metanálisis en red de ensayos controlados aleatorios publicado por Zhang et al (2020) con el objetivo de comparar los efectos hipolipemiantes de diferentes estatinas en pacientes con dislipidemia, enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus, se compararon los efectos directos de reducción o aumento de los lípidos de las estatinas, lo que proporciona una base de referencia y basada en evidencia para la selección de fármacos tanto en monoterapias con estatinas como en terapias combinadas con estatinas. Para clasificar los efectos reductores séricos de C- LDL, TC, TG y ApoB de las estatinas, se utilizó la superficie bajo la clasificación acumulativa (SUCRA) para resumir los valores de probabilidad. El valor de SUCRA fue 100% para el tratamiento óptimo y 0% para el peor tratamiento (6).

La eficacia comparativa del tratamiento para la reducción del C- LDL es ROS>ATO; la eficacia comparativa en el aumento del C- HDL fue ATO>ROS; la eficacia reductora comparativa de colesterol total fue ATO>ROS; la eficacia reductora comparativa de TG fue ROS>ATO; la eficacia en ApoA1 aumentó exhibida ROS>ATO; y la eficacia para reducir ApoB mostró ROS>ATO. Los valores de SUCRA para cada tratamiento en 6 resultados diferentes se muestran en tabla 4 (6).

Tabla 4. Valores SUCRA de los 2 tratamientos con estatinas en los NMA realizados por separado para 6 resultados

Desenlace	Atorvastatina	Rosuvastatina
C-LDL	76,7	93,1
C- HDL	47,9	29,9
CT	72,4	69,5
TG	48,6	63,1
ApoA1	56,4	82,8
ApoB	64,5	72,9

Fuente: Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials

Para los NMA de LDL-C, TC, TG y ApoB, las diferencias medias inferiores a 0 sugieren que el tratamiento es superior. Para los NMA de C- HDL y ApoA1, las diferencias medias superiores a 0 sugieren que el tratamiento es superior (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de los resultados del metanálisis de la red

Desenlace	NMA	Rosuvastatina	Atorvastatina
C-LDL	Rosuvastatina	Rosuvastatina	5,87 (-5,72 a 17,47)
	Atorvastatina	-5,87 (-17,47 a 5,72)	Atorvastatina
C-LDL	Atorvastatina	-1,13 (-3,92 a 1,65)	Atorvastatina
	Rosuvastatina	Rosuvastatina	1,13 (-1,65 a 3,92)
CT	Atorvastatina	0,12 (- 18,40 a 18,64)	Atorvastatina
	Rosuvastatina	Rosuvastatina	-0,12 (-18,64 a 18,40)
TG	Atorvastatina	1,72 (-19,78 a 16,34)	Atorvastatina
	Rosuvastatina	Rosuvastatina	1,72 (-16,34 a 19,78)
ApoA1	Rosuvastatina	Rosuvastatina	-2,63 (-6,57 a 1,32)
	Atorvastatina	2,63 (-1,32 a 6,57)	Atorvastatina
ApoB	Rosuvastatina	Rosuvastatina	4,37 (-16,62 a 25,35)
	Atorvastatina	-4,37 (-25,35 a 16,62)	Atorvastatina

Fuente: *Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials*

En términos generales, la rosuvastatina y la atorvastatina mostraron una eficacia bastante grande en la regulación de los lípidos séricos. La rosuvastatina y la atorvastatina tienen una alta eficacia para reducir el C-LDL y un desempeño relativamente bueno en la regulación de otros niveles de lípidos en sangre. También son eficaces y ampliamente utilizados en aplicaciones clínicas para regular los lípidos séricos y tratar enfermedades cardiovasculares. La rosuvastatina ocupó el primer lugar en eficacia para reducir el C-LDL y ApoB y para aumentar la eficacia de ApoA1 (6).

La revisión sistemática, metanálisis y metanálisis en red de ensayos aleatorios publicada por Yebyo et al (2019) (19) tuvo como objetivo estimar la efectividad y seguridad de las estatinas como clase y de estatinas individuales para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV), incluye siete ensayos de comparaciones directas de estatinas. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 1 año (rango intercuartil [RIQ], 3,6 meses a 3,8 años) (19).

Las estatinas como clase redujeron el riesgo de IM no mortal de manera estadísticamente significativa en comparación con el placebo (RR 0,62; IC 95% 0,53 a 0,72; I² = 28,6%; calidad, moderada; 16 estudios). En términos absolutos, se evitarían 20 episodios de IM no mortales por cada 1.000 personas tratadas con estatinas durante 10 años. El metanálisis en red a nivel de fármaco mostró que la atorvastatina y la rosuvastatina redujeron los eventos de IM no mortales de forma estadísticamente significativa, siendo la atorvastatina el tratamiento más eficaz (SUCRA 85%) (RR 0,95; IC 95% 0,55 a 1,63, calidad moderada). Si bien la atorvastatina mostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de IM mortal (RR 0,60 IC 0,16 a 2,19, calidad baja) (Tabla 5), las estatinas como clase no mostraron efecto estadísticamente significativo (RR 0,72, 0,50 a 1,03; I² = 0; calidad, baja; 6 ensayos) (19).

Las estatinas como clase redujeron el riesgo de accidente cerebrovascular no mortal en un 17% (RR 0,83; IC 95% 0,75 a 0,92; I² = 0; calidad, moderada; 16 ensayos). El metanálisis en red a nivel de fármaco mostró que sólo el efecto de rosuvastatina y atorvastatina alcanzó significación estadística (RR 0,89 IC 95% 0,61

a 1,29, calidad baja) (Tabla 5). Ni las estatinas como clase (RR 0,79, IC 95% 0,53 a 1,19; I2 = 0; calidad moderada; 6 ensayos) ni las estatinas individuales tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre el accidente cerebrovascular fatal (0,72 IC 95% 0,16 a 3,16, calidad moderada) (19).

Las estatinas como clase se atribuyeron a una reducción del RR del 21% en la mortalidad por ECV, lo que correspondió a la prevención de 11 eventos por cada 1000 personas tratadas con estatinas durante 10 años (RR 0,80, IC 95% 0,71 a 0,91; I2 = 35,2 %; calidad alta; 15 ensayos). Sin embargo, el análisis del nivel de fármaco mostró que sólo el efecto de rosuvastatina alcanzó significación estadística (RR 0,76 IC 95% 0,51 a 1,13, calidad moderada) (Tabla 5) (19).

Las estatinas como clase redujeron la incidencia de mortalidad en comparación con el placebo (RR 0,89, IC 95% 0,85 a 0,93; I2 = 0%; calidad moderada; 24 ensayos). Individualmente, atorvastatina versus rosuvastatina demostraron una reducción estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad por todas las causas (RR 0,97 IC 95% 0,83 a 1,14, calidad baja) (Tabla 5) (19).

Se produjeron menos eventos de angina inestable en los grupos de estatinas que en los grupos de placebo (RR 0,75, IC 95% 0,63 a 0,91; I2 = 0; calidad alta; 8 ensayos). Si bien la estimación de la reducción del riesgo favoreció a cada una de las estatinas específicas en comparación con el placebo, sólo el efecto de la atorvastatina fue estadísticamente significativo (RR 0,87 IC 95% 0,57 a 1,33, calidad baja) (Tabla 5) (19).

En insuficiencia cardíaca el RR no mostró efectividad estadísticamente significativa de las estatinas como clase (RR 0,84; IC 95%: 0,71 a 1,02; I2= 0; calidad moderada; 5 ensayos). Los participantes aleatorizados a atorvastatina tuvieron incluso más episodios de insuficiencia cardíaca en comparación con placebo, pero esto no fue estadísticamente significativo (Tabla 6) (19).

Las estatinas como clase redujeron el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en un 26% o previnieron 14 eventos por cada 1000 personas durante 10 años (RR 0,74, IC 95% 0,67 a 0,81; I2 = 49,5; calidad moderada; 23 ensayos). Se evaluaron los resultados sobre un resultado compuesto de todos los eventos cardiovasculares mayores excluyendo el ictus fatal y la insuficiencia cardíaca, así como excluyendo la mortalidad por todas las causas para evitar el doble cómputo con la mortalidad por ECV (19).

Tabla 6. Efectos relativos (en cociente de riesgos) e IC del 95% de las estatinas comparadas con placebo para cada resultado beneficioso y de las comparaciones directas e indirectas disponibles

Tratamiento contrastes	Evidencia directa (RR IC 95%) calidad de la evidencia	Evidencia indirecta (RR IC 95%) calidad de la evidencia	Estimación de la red (RR IC 95%) calidad de la evidencia
IM no mortal			
Atorvastatina Placebo	0,47 (0,32 a 0,69)	Alta	NE
Rosuvastatina placebo	0,50 (0,35-0,72)	Alta	NE

Tratamiento contrastes	Evidencia directa (RR IC 95%) calidad de la evidencia		Evidencia indirecta (RR IC 95%) calidad de la evidencia		Estimación de la red (RR IC 95%) calidad de la evidencia	
Atorvastatina rosuvastatina -	-----	-----	0,95 (0,55 a 1,63)	Moderada	0,95 (0,55 a 1,63) (84,7%) *	Moderada
IM Fatal						
Atorvastatina Placebo	0,40 (0,18 a 0,88)	Moderada	NE	-----	0,40 (0,18 a 0,88)	Moderada
Rosuvastatina placebo -	0,67 (0,13 a 3,11)	Moderada	NE	-----	0,67 (0,13 a 3,11)	Moderada
Atorvastatina rosuvastatina -	-----	-----	0,60 (0,16 a 2,19)	Baja	0,60 (0,16 a 2,19) (87,6%) *	Baja
Accidente cerebrovascular no fatal						
Rosuvastatina placebo -	0,63 (0,49 a 0,82)	Moderada	NE	-----	0,63 (0,49 a 0,82)	Moderada
Atorvastatina Placebo	0,71 (0,54 a 0,94)	Moderada	NE	-----	0,71 (0,54 a 0,94)	Moderada
Rosuvastatina atorvastatina -	-----	-----	0,89 (0,61 a 1,29)	Baja	0,89 (0,61 a 1,29) (60,9%) *	Baja
Accidente cerebrovascular mortal						
Rosuvastatina placebo -	0,50 (0,12 a 2,00)	Moderada	NE	-----	0,50 (0,12 a 2,00)	Moderada
Atorvastatina Placebo	0,69 (0,41 a 1,16)	Baja	NE	-----	0,69 (0,41 a 1,16)	Baja
Rosuvastatina atorvastatina -	-----	-----	0,72 (0,16 a 3,16)	Moderada	0,72 (0,16 a 3,16) (79,0%) *	Moderada
Mortalidad por ECV						
Rosuvastatina placebo -	0,69 (0,51 a 0,92)	Alta	NE	-----	0,69 (0,51 a 0,92)	Alta
Atorvastatina Placebo	0,90 (0,70 a 1,17)	Moderada	NE	-----	0,90 (0,70 a 1,17)	Moderada
Rosuvastatina atorvastatina -	-----	-----	0,76 (0,51 a 1,13)	Moderada	0,76 (0,51 a 1,13) (74,4%) *	Moderada
Todas las causas de mortalidad						
Atorvastatina Placebo	0,85 (0,75 a 0,95)	Moderada	0,60 (0,05 a 7,48)	Muy baja	0,85 (0,76 a 0,94)	Moderada
Rosuvastatina placebo -	0,87 (0,78 a 0,98)	Alta	0,05 (0,00 a 5,53)	Muy baja	0,87 (0,77 a 0,98)	Alta
Atorvastatina rosuvastatina -	0,17 (0,01 a 3,11)	Baja	1,03 (0,88 a 1,22)	Baja	0,97 (0,83 a 1,14) (68,7%) *	Baja
Angina inestable						
Atorvastatina Placebo	0,68 (0,51 a 0,92)	Moderada	NE	-----	0,68 (0,51 a 0,92)	Moderada
Rosuvastatina placebo -	0,78 (0,57 a 1,07)	Moderada	NE	-----	0,78 (0,57 a 1,07)	Moderada
Atorvastatina rosuvastatina -	-----	-----	0,87 (0,57 a 1,33)	Baja	0,87 (0,57 a 1,33) (83,7) *	Baja
Insuficiencia cardiaca						
Placebo Atorvastatina -	0,88 (0,56 a 1,38)	Moderada	NE	-----	0,88 (0,56 a 1,38)	Moderada

Tratamiento contrastes	Evidencia directa (RR IC 95%) calidad de la evidencia		Evidencia indirecta (RR IC 95%) calidad de la evidencia		Estimación de la red (RR IC 95%) calidad de la evidencia	
Rosuvastatina placebo -	0,72 (0,41 a 1,27)	Moderada	NE	-----	0,72 (0,41 a 1,27)	Moderada
Rosuvastatina atorvastatina -	-----	-----	0,64 (0,31 a 1,31)	Moderada	0,64 (0,31 a 1,31) (76,1%)*	Moderada

NE: no estimable *SUCRA

Fuente: *Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants*

Seguridad

El metanálisis de Ting Cai, et al (2021) (20) Incluyó un total de 62 ensayos, con 120.456 participantes seguidos durante un promedio de 3.9 años, con el objetivo de comparar los efectos adversos de diferentes tipos de estatinas en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, encontraron que la atorvastatina se asoció con un mayor riesgo de disfunción hepática en comparación con el grupo de control (participantes que no estaban recibiendo tratamiento con estatinas, incluyendo placebo, atención habitual y ausencia de tratamiento) (OR 1.41 IC 95% 1,08 a 1,85) (20).

Se incluyeron 58 estudios para construir las redes de comparaciones de tratamientos para cada resultado de seguridad. Rosuvastatina se asoció con un mayor riesgo de síntomas musculares autoinformados (13 estudios, odds ratio 1.09; IC del 95% 1.01 a 1.16), insuficiencia renal (11 estudios, 1.13; 1.00 a 1.28), diabetes (cuatro estudios, 1.14; 1.00 a 1.30) y condiciones oculares (dos estudios, 1.26; 1.04 a 1.52). Atorvastatina (17 estudios, 1.41; 1.08 a 1.85) y lovastatina (cinco estudios, 1.81; 1.23 a 2.66) aumentaron el riesgo de disfunción hepática (20).

En comparaciones entre los diferentes tipos de estatinas, se observó que lovastatina presentaba un mayor riesgo de disfunción hepática que fluvastatina y pravastatina, y atorvastatina y rosuvastatina tenían un mayor riesgo de diabetes que pitavastatina. No se encontraron otras diferencias significativas entre los tipos de estatinas. Los resultados del modelo de efectos aleatorios de consistencia fueron similares. En cuanto a las relaciones dosis-respuesta en los efectos adversos de las estatinas, se detectó una relación significativa de dosis-respuesta Emax solo para el efecto de atorvastatina en la disfunción hepática, con un efecto máximo que duplicaba el riesgo de disfunción hepática en comparación con controles no estatinas. No se encontraron relaciones significativas de dosis-respuesta para otras estatinas o efectos adversos. Los modelos Emax se construyeron en base a las estimaciones de efectos adversos específicos de la dosis de estatinas individuales, con baja precisión y amplios intervalos de credibilidad del 95%, y estaban disponibles solo para una o dos dosis para algunas estatinas (20).

En términos de eventos adversos, se observó (20):

Rosuvastatina:

- Síntomas musculares autoinformados: OR 1,09 (IC del 95%: 1,01 a 1,16)
- Insuficiencia renal: OR 1,13 (1,00 a 1,28)
- Diabetes: OR 1,14 (1,00 a 1,30)
- Condiciones oculares: OR 1,26 (1,04 a 1,52)

Atorvastatina:

- Disfunción hepática: OR 1,41 (1,08 a 1,85)

Lovastatina:

- Disfunción hepática: OR 1,81 (1,23 a 2,66)

El metanálisis por pares, en red y de dosis-respuesta realizado por Wang et al (2022) (13) que exploró las asociaciones entre diferentes tipos y dosis de estatinas y eventos adversos en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares incluyó atorvastatina (29 estudios) y rosuvastatina (8 estudios), el riesgo general de sesgo se calificó como bajo o incierto en la mayoría de los estudios. En los metanálisis por pares, la calidad de la evidencia para las comparaciones entre los controles con estatinas y sin estatinas para el cáncer, el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la muerte por ECV y la muerte por todas las causas se calificó como alta, con evidencia para la afección muscular, las elevaciones de las transaminasas, y malestar gastrointestinal clasificado como moderado. En los metanálisis en red, la calidad de la evidencia de resultados significativos se calificó como alta o moderada para las elevaciones de transaminasas y baja para el cáncer (13).

El exceso de riesgo absoluto de los efectos adversos observados de las estatinas es menor que los efectos beneficiosos de las estatinas sobre los eventos cardiovasculares importantes y la muerte por todas las causas. Se identificó una relación dosis-respuesta de Emax para el efecto de atorvastatina sobre las elevaciones de transaminasas (Tabla 7) (13).

Tabla 7. Efectos adversos máximos estimados de estatinas individuales a partir de modelos dosis-respuesta Emax*

Evento	Atorvastatina	Rosuvastatina
Condición muscular	1,02 (0,58 a 1,88)	0,93 (0,38 a 2,31)
Elevaciones de transaminasas	19,72 (5,54 a 164,95)	2,80 (0,98 a 287,30)
Insuficiencia renal	0,87 (0,28 a 3,81)	0,86 (0,20 a 3,46)
Malestar gastrointestinal	1,34 (0,82 a 2,94)	1,21 (0,35 a 6,09)
Cáncer	0,65 (0,25 a 2,80)	-----

* Emax, efecto máximo asintomático del fármaco.

Fuente: Associations between statins and adverse events in secondary prevention of cardiovascular disease: Pairwise, network, and dose-response meta-analyses of 47 randomized controlled trials

Los resultados de los metaanálisis de redes de comparaciones de tratamientos indicaron que, en comparación con la atorvastatina, la rosuvastatina mostró un riesgo mayor de problemas musculares (6 estudios; OR 1,75; IC 95% 1,17 a 2,61 p=0.006). La atorvastatina mostró un mayor riesgo de elevaciones de

transaminasas (OR 4,05; IC 95% 2,18 a 7,60) que la rosuvastatina (OR 1,55; IC 95% 0,49 a 4,01) (13).

En conclusión, el equilibrio beneficio-daño de las estatinas para la prevención secundaria de las ECV sigue siendo favorable; las estatinas no se asociaron con afección muscular, malestar gastrointestinal, insuficiencia renal y cáncer, pero sí con un mayor riesgo de elevaciones de las transaminasas en la prevención secundaria de ECVA (13).

El metaanálisis de Tsimikas, et al (2020)(21) incluyó a un total de 5.256 pacientes de seis ensayos aleatorizados. De estos pacientes, 1371 estaban en el grupo de placebo y 3885 estaban en tratamiento con estatinas, con el objetivo de investigar los niveles de lipoproteína(a) (Lp(a)) en pacientes tratados con estatinas en comparación con aquellos en el grupo de placebo, así como comparar los efectos de diferentes tipos de estatinas entre sí en los niveles de Lp(a) antes y durante el tratamiento. Los resultados de rosuvastatina mostraron que este tipo de estatina estuvo asociado con algunos eventos adversos, como síntomas musculares autoinformados (OR 1,09 IC 95% 1,01 a 1,16), disfunción hepática (OR 1,39 IC 95% 0,85 a 2,28, insuficiencia renal (OR 1,13 IC 95% 1,00 a 1,28) y condiciones oculares (OR 1,26 IC 95% 1,04 a 1,52). Sin embargo, a pesar de estos riesgos aumentados, no superaron la reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Además, se observaron pocas diferencias significativas entre rosuvastatina y otros tipos de estatinas en términos de efectos adversos (21).

En la revisión sistemática y metaanálisis publicada por Yebyo et al (2019) (19) ninguno de los efectos a nivel de clase o de fármaco mostró un efecto significativo sobre la interrupción del tratamiento. Aunque no fue estadísticamente significativo, se observaron más eventos de interrupción en los grupos de estatinas en comparación con placebo, excepto para atorvastatina. Frente a miopatía, ninguna de las estatinas específicas demostró un efecto estadísticamente significativo (Tabla 7) (19).

Los eventos observados y el SUCRA mostraron que los participantes asignados al azar a atorvastatina (RR 1,15 IC 95% 0,75 a 1,75) y rosuvastatina (RR 1,14 IC 95% 0,86 a 1,51) tuvieron más eventos de diabetes en comparación con el placebo (Tabla 7) (19).

Las estatinas como grupo aumentaron el riesgo de disfunción hepática en un 16%. Las estatinas específicas se asociaron a mayores riesgos, sin embargo, ninguna alcanzó significación estadística (Tabla 7) (19).

El riesgo relativo de disfunción renal fue mayor con las estatinas como clase en comparación con el placebo, lo que correspondió a 16 eventos excesivos en 1000 personas tratadas con estatinas durante 10 años (RR 1,12; IC 95% 1,00 a 1,26; I²= 4,6; calidad, moderada). El efecto a nivel del fármaco de la rosuvastatina, pero no de la atorvastatina, fue estadísticamente significativo (Tabla 7) (19).

Las estatinas como clase (RR 1,01, IC 95% 0,93 a 1,09; I²= 0; calidad, baja; 9 ensayos) y las estatinas individuales no mostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer (Tabla 7) (19).

Ni el nivel de clase (RR 1,13, IC 95% 0,97 a 1,31; I²= 1,9%; calidad, baja; 5 ensayos) ni las estatinas individuales mostraron un aumento estadísticamente significativo del dolor de cabeza o riesgos de náuseas (Tabla 8) (19).

Tabla 8. Efectos relativos (en cociente de riesgos) e IC del 95% de las estatinas comparadas con placebo, comparaciones directas e indirectas disponibles para los daños asociados con el uso de estatinas

Tratamiento contrastes	Evidencia directa (RR IC 95%) calidad de la evidencia		Evidencia indirecta (RR IC 95%) calidad de la evidencia		Estimación de la red (RR IC 95%) calidad de la evidencia	
Interrupción del tratamiento						
Placebo - Atorvastatina	0,80 (0,57 a 1,12)	Baja	1,06 (0,60 a 1,86)	Muy baja	1,16 (0,87 a 1,55)	Baja
Rosuvastatina - placebo	1,19 (0,77 a 1,84)	Moderada	0,91 (0,53 a 1,57)	Muy baja	1,08 (0,77 a 1,51)	Moderada
Rosuvastatina - atorvastatina	1,10 (0,73 a 1,67)	Muy baja	1,57 (0,91 a 2,72)	Baja	1,25 (0,89 a 1,76) (54,6%) *	Baja
Miopatía						
Placebo - Atorvastatina	0,96 (0,76 a 1,37)	Baja	0,77 (0,49 a 1,21)	Muy baja	1,40 (0,86 a 1,50)	Baja
Rosuvastatina - placebo	1,12 (0,96 a 1,31)	Moderada	1,38 (0,79 a 2,42)	Muy baja	1,13 (0,98 a 1,31)	Moderada
Rosuvastatina - atorvastatina	1,44 (0,95 a 2,19)	Muy baja	1,16 (0,79 a 1,71)	Muy baja	1,28 (0,97 a 1,70) (75,3%) *	Muy baja
Diabetes tipo 2						
Rosuvastatina- placebo	1,14 (0,86 a 1,51)	Moderada	1,50 (0,56 a 3,99)	Muy baja	1,50 (0,56 a 3,99)	Moderada
Atorvastatina- Placebo	1,15 (0,75 a 1,75)	Moderada	0,87 (0,34 a 2,20)	Muy baja	0,87 (0,34 a 2,20)	Moderada
Rosuvastatina- Atorvastatina	1,31 (0,54 a 3,17)	Muy baja	0,99 (0,60 a 1,64)	Moderada	0,99 (0,60 a 1,64) (80,2%) *	Moderada
Disfunción hepática						
Rosuvastatina- Placebo	1,19 (0,98 a 1,45)	Moderada	2,61 (0,78 a 8,73)	Muy baja	1,30 (0,74 a 2,28)	Muy baja
Atorvastatina- Placebo	1,27 (0,68 a 2,36)	Moderada	2,36 (0,58 a 1,66)	Muy baja	1,04 (0,58 a 1,85)	Moderada
Rosuvastatina- Atorvastatina	2,06 (0,73 a 5,80)	Muy baja	0,94 (0,49 a 1,80)	Moderada	1,25 (0,59 a 2,67) (54,4%) *	Moderada
Disfunción renal						
Atorvastatina- Placebo	1,29 (0,75 a 2,19)	Moderada	NE	-	1,29 (0,75 a 2,19)	Moderada
Rosuvastatina- Placebo	1,14 (1,01 a 1,29)	Moderada	NE	-	1,14 (1,01 a 1,29)	Moderada
Atorvastatina- Rosuvastatina	-	-	1,13 (0,65 a 1,95)	Moderada	1,13 (0,65 a 1,95) (76,7%) *	Moderada
Todos los cánceres						
Placebo- Atorvastatina	1,03 (0,86 a 1,24)	Baja	NE	-	1,03 (0,86 a 1,24)	Baja
Rosuvastatina- Placebo	1,00 (0,89 a 1,13)	Moderada	NE	-	1,00 (0,89 a 1,13)	Moderada

Tratamiento contrastes	Evidencia directa (RR IC 95%) calidad de la evidencia		Evidencia indirecta (RR IC 95%) calidad de la evidencia		Estimación de la red (RR IC 95%) calidad de la evidencia	
Rosuvastatina-Atorvastatina	-	-	1,03 (0,83 a 1,28)	Baja	1,03 (0,83 a 1,28) (53,4%)*	Baja
Dolor de cabeza y nauseas						
Rosuvastatina-Placebo	1,24 (0,56 a 2,77)	Baja	0,98 (0,38 a 2,51)	Muy baja	1,13 (0,61 a 2,08)	Baja
Atorvastatina-Placebo	1,05 (0,53 a 2,06)	Baja	1,06 (0,40 a 2,80)	Muy baja	1,05 (0,60 a 1,84)	Baja
Rosuvastatina-Atorvastatina	1,12 (0,63 a 1,99)	Muy baja	0,91 (0,30 a 2,80)	Baja	1,07 (0,64 a 1,79) (51,2%)*	Muy baja

NE: no estimable *SUCRA

Fuente: *Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants*

Combinación de estatina/ezetimiba

La revisión sistémica y metanálisis de Kang, et al (2024) con el objetivo de comparar la eficacia modificadora en lípidos (la reducción porcentual del LDL-C y otros parámetros lipídicos) y la seguridad de 5 mg de rosuvastatina/10 mg de ezetimiba versus 20 mg de rosuvastatina, incluyó siete estudios, bajo el cual el porcentaje de reducción del C-LDL no difirió entre las moléculas (DME 0,08; IC 95%: -0,09 a 0,26; p = 0,35, I² = 0%; 5 estudios). El riesgo de EA compuestos de la combinación no fue diferente en comparación al grupo de monoterapia [OR 0,50; IC 95%: 0,15 a 1,72; p = 0,27, I² = 0%; 3 estudios). Los riesgos de EA relacionados con medicamentos [OR 1,16; IC 95%: 0,55 a 2,41; p = 0,70, I² = 0%; 3 estudios) o cualquier EA [OR 1,06; IC 95%: 0,69 a 1,64; p = 0,78, I² = 0%; 3 estudios) de los dos grupos tampoco difirieron (22).

El porcentaje de reducción del CT fue mayor en el grupo de 5 mg de rosuvastatina/10 mg de ezetimiba (DME 0,22; IC 95%: 0,04 a 0,41; p = 0,02, I² = 47%; 4 estudios). El porcentaje de reducción de TG de los dos regímenes no difirió (DME -0,27; IC 95% -0,84 a 0,30; p = 0,36, I² = 89%; 4 estudios). Asimismo, los porcentajes de elevación del C- HDL no fueron diferentes entre los dos grupos (DME -0,02 IC 95%: -0,20 a 0,17; p = 0,86, I² = 0%; 4 estudios) (22).

El mencionado estudio obtuvo como principales hallazgos 1) la reducción de los niveles de C- LDL no difirió entre los dos regímenes; 2) el riesgo de EA compuestos no difirió entre los dos regímenes; y 3) la reducción del CT fue mayor con el régimen combinado que con el régimen de monoterapia, mientras que la reducción de TG y la elevación del C- HDL fueron similares entre los dos regímenes. Estos resultados, mostraron una eficacia y tolerabilidad hipolipemiantes comparables, especialmente para el C-LDL y los EA muy similares de 5 mg de rosuvastatina/10 mg de ezetimiba versus una dosis cuádruple de rosuvastatina (22).

Deng, et al. (2023)(23) hicieron un metanálisis en red de ECAs comparando la efectividad de diferentes tratamientos de reducción de lípidos para el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) y mortalidad posterior a una

intervención coronaria percutánea (ICP). El análisis incluyó 39 artículos con 54.478 pacientes post-ICP. Los autores del estudio indican que la calidad de los estudios en general fue alta, con alto riesgo de sesgo encontrado en general en el cegamiento de los participantes y el personal y en cegamiento para la evaluación de desenlaces, el riesgo de sesgo fue incierto en la mayoría de los estudios para el cegamiento de la asignación. No se encontró heterogeneidad o inconsistencia en el metanálisis. Las intervenciones incluidas en el estudio incluyeron combinaciones de estatinas con ezetimiba, monoterapias con estatinas y combinaciones de estatinas con alirocumab y evolucumab. En la comparación pareada con el control para el desenlace de EACM, la combinación de Rosuvastatina con ezetimiba tuvo una disminución del riesgo con un OR de 0,29 (IC 95% 0,11 a 0,76; SUCRA 0,80) y fue superior a las intervenciones con rosuvastatina y atorvastatina en monoterapia y a la combinación de atorvastatina con ezetimiba. Para el análisis dicotómico de mortalidad no se encontró heterogeneidad o inconsistencia significativas; comparado con el control solo rosuvastatina mostró una reducción del riesgo estadísticamente significativa (OR 0,30; IC 95% 0,11 a 0,84; SUCRA 0,79). Para este mismo desenlace, la combinación de rosuvastatina con ezetimiba tuvo un puntaje alto en el SUCRA 0,84, pero sin diferencias estadísticamente significativas comparado con el control (OR 0,14; IC95% 0,02 a 1,26); este análisis incluyó 17 tratamientos para la reducción de lípidos incluyendo atorvastatina, atorvastatina/ezetimiba. El metanálisis comparando las estatinas agrupadas encontró que la combinación de ezetimiba con estatinas tuvo el puntaje SUCRA más alto (0,75) con una disminución del riesgo estadísticamente significativa comparada con el control (incluyendo placebo, estatinas en monoterapia) con un OR de 0,55 (IC 95% 0,43 a 0,89) (23).

En una revisión sistemática de la literatura, Barrios, et al (2021) (24), con el objetivo de actualizar la evidencia disponible sobre la combinación de rosuvastatina, una estatina de alta intensidad, junto con ezetimiba y su papel en el tratamiento del hipercolesterolemia. El enfoque principal es analizar cómo esta combinación puede ayudar a reducir los niveles de colesterol LDL y alcanzar los objetivos de C-LDL en pacientes con riesgo cardiovascular, especialmente aquellos con enfermedad cardiovascular establecida. La combinación de rosuvastatina y ezetimiba reduce significativamente los niveles de colesterol LDL (hasta un 60%-75% desde el inicio), lo que permite alcanzar los objetivos de LDL en una amplia gama de pacientes con hipercolesterolemia a lo largo del espectro de riesgo cardiovascular, incluidos aquellos con enfermedad arterial coronaria establecida (24).

Se señala que la combinación de rosuvastatina y ezetimiba puede ser más efectiva que simplemente aumentar las dosis de estatinas, ya que la terapia combinada proporciona mayores reducciones en el colesterol LDL sin aumentar el riesgo de eventos adversos, debido a los mecanismos de acción complementarios de ambos fármacos (24).

Se destaca que las combinaciones de dosis fijas de rosuvastatina y ezetimiba simplifican el tratamiento en comparación con las combinaciones de fármacos por separado, lo que puede mejorar la adherencia al tratamiento y reducir la frecuencia de complicaciones cardiovasculares. Es importante destacar que esta reducción es aún más significativa cuando se utilizan combinaciones de dosis

fijas en comparación con tomar los medicamentos por separado (28.4% vs 19.4%; $p < 0.0001$) (24).

El metanálisis de Yu, et al. (2020) (25) tuvo por objetivo comparar y resumir los efectos de modificación de lípidos de la terapia combinada con ezetimiba y estatinas (E/S) y una dosis doble de estatina (D/S) en monoterapia en pacientes con hipercolesterolemia. El metaanálisis global incluyó un total de 11 estudios doble ciego, controlados aleatorios con placebo o activos, con 1926 adultos con hipercolesterolemia. Entre estos participantes, 994 recibieron la terapia combinada con ezetimiba y estatina, mientras que 932 recibieron terapia con estatina a dosis doble solamente. En los estudios incluidos se utilizó rosuvastatina ($n=8$), simvastatina ($n=2$), atorvastatina ($n=6$) y pitavastatina ($n=2$). 7 informes procedieron de Asia, 2 de Europa y 2 de América. La duración del seguimiento del estudio osciló entre 6 y 52 semanas desde el inicio (25).

Los resultados primarios medidos en el metaanálisis fueron los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), colesterol total (TC) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) en el punto final de los estudios. El tamaño del efecto entre los grupos de tratamiento dentro de los estudios individuales se evaluó mediante la diferencia media ponderada (MD) utilizando un modelo de efecto aleatorio o fijo (25).

Los resultados indican que la combinación de ezetimiba y rosuvastatina (10 mg) muestra una reducción estadísticamente significativa en las concentraciones de C- LDL en comparación con la terapia de estatina a dosis doble. Específicamente, se observó una disminución en el C-LDL con la combinación de ezetimiba y rosuvastatina (10 mg) [DM = -9,29 mg/dL, $p = 0.05$] (25).

Lorenzi, et al (2019)(26) hacen una revisión sistemática y metanálisis en red que tiene como objetivo evaluar la eficacia de adicionar ezetimiba al manejo de estatinas, comparado con la monoterapia duplicando la dosis de la estatina o hacer el cambio a una estatina de alta intensidad, en pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo cardiovascular que han sido tratados con estatinas. La revisión incluyó 16 ECAs de pacientes que venían siendo tratados con atorvastatina en su mayoría en dosis de 10 mg. Los estudios refieren tratamiento entre 6 a 12 semanas. El metanálisis con efectos aleatorios encontró que en estos pacientes la reducción del colesterol de baja densidad (LDL, low density lipoprotein) fue estadísticamente significativo en los diferentes ajustes en el tratamiento, comparado con dar continuidad a la dosis basal de atorvastatina (ver Tabla 9). En este mismo análisis se observa que el mejor desempeño en la reducción del colesterol LDL es con la adición de ezetimiba, seguido por la duplicación de dosis de atorvastatina (26).

Tabla 9. Diferencia de medias del porcentaje de cambio del colesterol LDL en pacientes previamente recibiendo atorvastatina

Duplicar atorvastatina				
14,71 (12,95 a 16,46)	Adicionar ezetimiba			
-9,78 (-13,15 a -6,64)	-24,50 (-27,30 a -21,86)	Mantener dosis de atorvastatina		
- 6,25 (-10,58 a -1,99)	-20,95 (-24,93 a -17,09)	3,56 (0,75 a 6,43)	Cambio a Rosuvastatina misma intensidad	
-1,07 (-4,99 a 2,68)	-15,78 (-19,21 a -12,45)	8,72 (6,71 a 10,81)	5,17 (2,04 a 8,29)	Cambio a Rosuvastatina alta intensidad

Cada celda representa la comparación (diferencia de medias con IC 95%) de la columna comparada con la fila. Los valores en negrilla son estadísticamente significativos.

Fuente: Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy

Catorce estudios reportaron los cambios en colesterol total para los pacientes que venían en tratamiento con atorvastatina, encontrando que todos los tratamientos se asociaban con una reducción estadísticamente significativa del colesterol total excepto el cambio a rosuvastatina de misma potencia. La adición de ezetimiba al manejo con atorvastatina tuvo el mejor desempeño con reducciones estadísticamente significativas en la diferencia porcentual en la reducción del colesterol total comparadas con duplicar la dosis de atorvastatina (DM -9,41%; IC 95% -20,89% a -7,92%) o cambiar a rosuvastatina de alta intensidad (DM -11,61; IC 95% -15,19 a -7,88) (26).

5 estudios (n=1074) evaluaron la eficacia en reducción de colesterol LDL del ajuste del tratamiento en pacientes que venían recibiendo manejo con rosuvastatina. Ninguno de los estudios incluidos incluyó un brazo de tratamiento que mantuviera la dosis basal. Debido al bajo número de estudios se hizo un metanálisis de efectos fijos (ver Tabla 10) que encontró que adicionar ezetimiba al manejo con rosuvastatina presenta una reducción estadísticamente significativa del colesterol LDL comparado con duplicar la dosis de rosuvastatina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre rosuvastatina más ezetimiba y cuadruplicar la dosis de rosuvastatina. Finalmente, la combinación de rosuvastatina con ezetimiba mostró una reducción estadísticamente significativa comparada con cambiar el tratamiento a atorvastatina más ezetimiba para este mismo desenlace (reducción de colesterol LDL). Con relación a la reducción de colesterol total encontraron que el cambio a rosuvastatina con ezetimiba o cambiar a atorvastatina con ezetimiba produjo una reducción estadísticamente significativa comparada con duplicar la dosis de rosuvastatina. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre cuadruplicar la dosis y las alternativas de tratamiento en la reducción del colesterol total (26).

Tabla 10. Diferencia de medias del porcentaje de cambio del colesterol LDL en pacientes previamente recibiendo rosuvastatina

Duplicar Rosuvastatina			
14,96 (12,11 a 17,79)	Adicionar ezetimiba		
12,91 (1,36 a 24,47)	-2,03 (-13,33 a 9,18)	Cuadruplicar dosis rosuvastatina	
9,61 (6,16 a 12,99)	-5,36 (-9,82 a -0,87)	-3,31 (-15,39 a 8,77)	Cambio a atorvastatina en misma intensidad y adicionar ezetimiba

Cada celda representa la comparación (diferencia de medias con IC 95%) de la columna comparado con la fila. Los valores en negrilla son estadísticamente significativos.

Fuente: Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy

Evaluaciones económicas

Abushanab, et al. (2023)(27) en una revisión sistemática de costo efectividad sobre la rentabilidad de las terapias hipolipemiantes sin estatinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular. Se incluyeron trece estudios; ezetimiba (n = 8), inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (n = 4), fenofibrato (n = 2), ácido nicotínico (n = 1), niacina/laropiprant de liberación prolongada (n = 1) e icosapento. etilo (n = 1). Seis estudios consideraron que ezetimiba + estatina era rentable en comparación con la monoterapia con estatinas, tres estudios sugirieron que la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (27).

En seis estudios, se encontró que la combinación de ezetimiba y otra estatina era una opción rentable para la prevención primaria y/o secundaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). En estos estudios, la Razón de Costo Efectividad Incremental (RCEI o ICER del inglés Incremental Cost-Effectiveness Ratio) estaban por debajo del umbral de disposición a pagar de Alemania (de €30,000 por Año de Vida Ajustado por Calidad) (27).

En general, el costo total de la combinación de ezetimiba y otra estatina era mayor en comparación con la estatina sola y menor en comparación con la combinación de inhibidor de PCSK9 y estatina. Todos los estudios informaron un aumento en los beneficios para la salud con la adición de ezetimiba a las estatinas en comparación con la monoterapia con estatinas, y una disminución en los beneficios para la salud en comparación con los inhibidores de PCSK9 más estatinas (27).

Los estudios también mostraron que la ganancia en Años de Vida Ajustados por Calidad (variaba entre 0,22 a 1,23, y la ganancia en Años de Vida variaba entre 0,15 a 0,42. Estos resultados resaltan la importancia de considerar la ezetimiba como una opción terapéutica rentable en el manejo de pacientes con DMT2 y riesgo cardiovascular (27).

La revisión sistemática Suh DC, et al (2018) con el objetivo de evaluar la rentabilidad de los tratamientos hipolipemiantes (estatinas y ezetimiba) para pacientes con hipercolesterolemia y/o con riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyó estudios que adoptaron la perspectiva de un sistema de salud o de un pagador, el horizonte temporal empleado en las evaluaciones económicas abarcó desde 5 años hasta toda la vida. Las tasas de descuento oscilaron entre el 1,5% y el 6% en estos estudios. Para comparar los resultados, los costos son presentados en los valores monetarios reportados originalmente como en sus valores convertidos en dólares estadounidenses de 2017 utilizando los componentes de atención médica del índice de precios al consumidor (2).

Los resultados generales de la RS concluyeron que los estudios encontraron que las estatinas eran rentables en comparación con el placebo o ningún tratamiento en general. En la mayoría de los casos, la rosuvastatina fue más rentable que la atorvastatina. Además, se consideró que ezetimiba era rentable en comparación con ningún tratamiento para los pacientes intolerantes a las estatinas (2). Para el objetivo propio de esta revisión se hizo una extracción de las evaluaciones económicas que comparan propiamente las tecnologías de interés, a saber:

Las comparaciones entre estatinas incluyeron dos estudios que compararon rosuvastatina con atorvastatina (28,29).

En España, Barrios et al (28) comparó 10-40 mg de rosuvastatina con 20-80 mg de atorvastatina para pacientes con alto riesgo cardiovascular, se utilizó un modelo de Markov para estimar el número de complicaciones CV, años de vida ajustados por calidad (AVAC) y costes sanitarios (tratamiento hipolipemiante y eventos CV) hasta 20 años después del tratamiento inicial. El análisis se realizó desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español, descontándose costes (en euros del año 2010) y efectos al 3% anual. El estudio implicó comparaciones de subgrupos múltiples estratificadas por diferentes géneros y factores de riesgo, lo que arrojó un ICER que osciló entre 4.000 €/AVAC (5,709 dólares en 2017) y 76.000 €/AVAC (108,465 dólares en 2017). En comparación con la atorvastatina, la rosuvastatina fue rentable (coste por AVAC ganado de menos de 30.000 €) para la prevención primaria de eventos CV en pacientes de alto riesgo en la mayoría de los subgrupos analizados (28).

En Colombia y Brasil, Mould-Quevedo et al (29) compararon 5-40 mg de rosuvastatina versus 10-80 mg de atorvastatina para pacientes con alto riesgo cardiovascular, consideraron los riesgos y costos de los eventos CV mayores y la eficacia, la adherencia y los costos de las estatinas. Se estimaron las ganancias totales en años de vida, años de vida ajustados por calidad, eventos CV importantes evitados y costos a lo largo del horizonte de vida. En los análisis colombianos, encontraron que el ICER de rosuvastatina en comparación con atorvastatina eran superiores a \$700.000/AVAC (USD1,092 000 en 2017) para prevención primaria y \$200.000/AVAC (USD 314,000 en 2017) para prevención secundaria, lo que sugiere que la rosuvastatina es rentable en ambos casos con un umbral de \$100,000/AVAC. Los análisis brasileños encontraron índices de costo-efectividad incrementales más bajos para la rosuvastatina en algunas comparaciones de dosis debido a los precios similares entre las estatinas. El ICER fue de aproximadamente \$4000/AVAC (USD7000 en 2017) para prevención

primaria y \$17000/AVAC (\$26,000 en 2017) para prevención secundaria. Los autores concluyeron, que en prevención CV primaria y secundaria, la ventaja de eficacia de rosuvastatina fue mínima, mientras que su costo de adquisición fue mayor, particularmente en Colombia. Por lo tanto, las relaciones incrementales de costo-efectividad estuvieron, en general, a favor de que la atorvastatina sea la opción costo-efectiva (Tabla 11) (29).

Tabla 11. Resultados coste-efectividad de estatinas, ezetimiba Colombia y Brasil

Población de estudio	Medicamento del estudio frente a comparador	Tipos de costos incluidos	Costo: fármaco del estudio versus comparador	Resultados de ECV medidos	Efectividad (AVAC): fármaco del estudio versus comparador	ICER [Umbral de disposición a pagar]
Pacientes en riesgo de ECV	Colombia: a. 10 mg de atorvastatina versus 5 mg de rosuvastatina b. 20 mg de atorvastatina versus 10 mg de rosuvastatina c. 40 mg de atorvastatina versus 20 mg de rosuvastatina d. 80 mg de atorvastatina frente a 40 mg de rosuvastatina	Fármaco y CVE	Colombia: a. \$4438 vs \$8749 (\$6923 vs \$13,648 en 2017) b. \$6234 vs \$9953 (\$9725 vs \$15,527 en 2017) c. \$10,633 versus \$13,621 (\$16,587 versus \$21,249 en 2017) d. \$11,748 versus \$15,575 (\$18,327 versus \$24,297 en 2017)	Infarto de miocardio, ictus, revascularización.	Colombia: a. 13,41 frente a 13,42 b. 13,42 frente a 13,42 c. 8,63 frente a 8,64 d. 8,65 frente a 8,67	Colombia: a. \$811,376 (\$1,265,747 en 2017) /AVAC b. \$700,202 (\$1,092,315 en 2017) /AVAC c. \$201,667 (\$314,601 en 2017) /AVAC d. \$258,168 (\$402,742 en 2017)/AVAC [\$100,000/AVAC]
	Brasil: - Prevención primaria: a. 20 mg de atorvastatina versus 10 mg de rosuvastatina b. 20 mg de atorvastatina vs. 20 mg de rosuvastatina - Prevención secundaria: c. 40 mg de atorvastatina frente a 40 mg de rosuvastatina		Brasil: a. \$2061 vs. \$2076 (\$3215 vs. \$3239 en 2017) b. \$2061 vs. \$3223 (\$3215 vs. \$5028 en 2017) c. \$2957 frente a \$2606 (\$4610 frente a \$4063 en 2017)	Infarto de miocardio, ictus, revascularización.	Brasil: a. 9,12 contra 9,12 b. 9,12 frente a 9,13 c. 5,69 frente a 5,72	Brasil: a. \$4335 (\$6758 en 2017) /AVAC b. \$135,120 (\$210,652 en 2017) /AVAC c. \$16,771 (\$26,146 en 2017) /AVAC [\$100,000/AVAC]

Fuente: Comparative effectiveness of lipid-lowering treatments to reduce cardiovascular disease.

En relación con la rentabilidad de ezetimiba el estudio de Ara R, et al (2008) realizado en el Reino Unido en el que se estimaron los costos y beneficios potenciales asociados con la monoterapia con ezetimiba en comparación con ningún tratamiento en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida

que no toleran las estatinas o en quienes están contraindicadas, utilizando 10.000 simulaciones de Monte Carlo, se estima que la monoterapia con ezetimiba evitaría una media de 49 infartos de miocardio no mortales, 11 accidentes cerebrovasculares no mortales y 37 muertes cardiovasculares en una cohorte de 1000 pacientes de 55 años con una concentración inicial de C- LDL de 4,0 mmol/dl. Con base en su ICER de 4.861.000 libras (valor del año 2006), el costo descontado por AVAC es de 23.026 libras (USD42,162 en 2017), concluyéndose que ezetimiba era rentable con un umbral de £30 000/AVAC (30).

Posicionamiento terapéutico

El informe técnico de posicionamiento terapéutico publicado por el Minsalud en 2018 determinó en relación con la pregunta en pacientes adultos con dislipidemia (hipercolesterolemia) sin enfermedad cardiovascular conocida, ¿cuál es el inhibidor de la HMG CoA reductasa, administrado como monoterapia, más efectivo y seguro para la disminución del riesgo de muerte y eventos cardiovasculares? lo siguiente (31):

Tabla 12. Posicionamiento terapéutico

Condición de salud	Tecnología	Posición
Dislipidemia (prevención primaria)	Atorvastatina	1
	Rosuvastatina	2
	Simvastatina	3
	Lovastatina	4
	Pitavastatina	5
	Pravastatina	6
	Fluvastatina	7

Fuente: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2018.

La valoración del posicionamiento terapéutico del grupo farmacológico y la condición de salud fue evaluada mediante el método de la regla de borda asignando a cada opción terapéutica un valor numérico de relevancia terapéutica y de eficiencia entre ellas mismas, resultando en una valoración mayoritaria la tecnología con mejor perfil de efectividad, seguridad y costos, y a su vez la menor valoración para el perfil de menor desempeño en estos tres criterios (31).

Con base en la evidencia y la opinión de los expertos se considera que atorvastatina es la mejor opción terapéutica para pacientes con dislipidemia tipo hipercolesterolemia en prevención primaria (31)(32).

Los resultados de la revisión rápida de la literatura indican que hubo evidencia a favor de la efectividad de cuatro estatinas, a cualquiera de sus dosis, en la disminución de desenlaces clínicos en población de prevención primaria con dislipidemia (hipercolesterolemia). En su orden: rosuvastatina, atorvastatina, lovastatina y pravastatina. La molécula más efectiva y que más desenlaces clínicos disminuyó fue rosuvastatina. El tratamiento con rosuvastatina disminuyó la posibilidad de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y muerte por cualquier causa. En segundo lugar, de efectividad se encuentra la atorvastatina que disminuyó la magnitud relativa de eventos cerebro y cardiovasculares mayores. En tercer lugar, aparecen lovastatina y pravastatina, estatinas que

disminuyeron la posibilidad de eventos cardiovasculares mayores. No se encontró evidencia a favor de otras estatinas como simvastatina, pitavastatina y fluvastatina (31).

En términos de efectos secundarios, atorvastatina y rosuvastatina estuvieron asociadas con diabetes mellitus y elevación de transaminasas, especialmente atorvastatina a dosis de 80 mg (31).

Guías de práctica clínica

La Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años del Ministerio de Salud y Protección Social 2014 recomienda (33):

El uso de terapia con estatinas de alta intensidad en: a. Personas con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. b. Personas con nivel de colesterol LDL > 190 mg/dL. c. Personas con DM tipo 2, mayores de 40 años, que tengan un factor de riesgo cardiovascular asociado y LDL > 70 mg/dL. d. 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 - Calidad de la evidencia alta).

Se recomienda el uso de terapia con estatinas de moderada intensidad 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 - Calidad de la evidencia moderada).

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: a. Nivel de colesterol LDL > 160 mg/dL. b. 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 - Calidad de la evidencia moderada).

No se recomienda el uso de ezetimiba como primera línea de tratamiento para la dislipidemia (Recomendación fuerte en contra de la intervención - Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes con intolerancia o efectos adversos a otras terapias se puede considerar el uso de ezetimiba en monoterapia (Recomendación débil a favor de la intervención - Calidad de la evidencia moderada).

En la población adulta con hipercolesterolemia no se recomienda el uso de ezetimiba en combinación con estatinas (Recomendación débil en contra de la intervención - Calidad de la evidencia muy baja).

Se sugiere administrar estatinas en esquema moderado en quienes, teniendo indicación de estatinas en esquema intensivo, presenten las siguientes condiciones predisponentes a efectos adversos: a. Comorbilidades múltiples o serias, incluyendo alteración de la función hepática o de la renal. b. Historia de intolerancia previa a las estatinas, o de enfermedades musculares. c. Elevaciones inexplicadas de AST o de ALT superiores a tres veces el límite superior de la

normalidad. d. Uso concomitante de otros medicamentos que afecten el metabolismo de las estatinas. e. Tener más de 75 años, según el balance riesgo-beneficio y las preferencias del paciente (Recomendación débil a favor de la intervención - Calidad de la evidencia baja).

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 - Calidad de la evidencia baja).

En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico se sugiere administrar estatinas en esquema moderado en quienes, teniendo indicación de estatinas en esquema intensivo, presenten las siguientes condiciones predisponentes a efectos adversos: a. Comorbilidades múltiples o serias, incluyendo alteración de la función hepática o de la renal. b. Historia de intolerancia previa a estatinas o enfermedades musculares. c. Elevaciones inexplicadas de AST o de ALT superiores a tres veces el límite superior de la normalidad. d. Uso concomitante de otros medicamentos que afecten el metabolismo de las estatinas (por ejemplo, fibratos). e. Tener más de 75 años, según el balance riesgo-beneficio y las preferencias del paciente (Recomendación débil a favor de la intervención - Calidad de la evidencia baja).

En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico 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 - Calidad de la evidencia alta).

En la población adulta con dislipidemia en tratamiento farmacológico no se sugiere 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 - Calidad de la evidencia moderada).

NICE (2023) en su guía NG238 "*risk assessment and reduction, including lipid modification*" recomiendan (34):

Con relación al escalonamiento del tratamiento:

- Si el paciente está tomando la dosis máxima de estatinas tolerada y no logra la meta en reducción de lípidos, considerar la adición de ezetimiba al manejo de estatinas.
- La adición de ezetimiba a la dosis máxima tolerada de estatinas para mayor reducción del riesgo, aun si la meta de reducción de lípidos ha sido alcanzada.

Con relación a optimizar el manejo con estatinas:

- Si la meta no se ha logrado, considerar el aumento de dosis/intensidad si el paciente no está tomando la dosis máxima tolerada de una estatina de alta intensidad.
- Si la persona reporta efectos adversos tomando una estatina de alta intensidad, recomiendan entre otros manejos, el cambio a una estatina

diferente de la misma intensidad (rosuvastatina si viene tomando atorvastatina).

Si las estatinas no son toleradas o están contraindicadas:

- Evaluar el manejo con ezetimiba.

La guía describe las dosis/intensidad de estatinas así:

- Alta intensidad:
 - Atorvastatina: 20 a 80 mg
 - Rosuvastatina: 10 a 40 mg
- Intensidad media:
 - Atorvastatina: 10 mg
 - Rosuvastatina: 5 mg

Esta misma guía (NICE 2023) describe que la combinación de estatinas con ezetimiba era costo-efectiva, por lo cual se recomienda su uso, aun cuando está dentro de metas. Anotan que, se deben evaluar los riesgos y beneficios para tomar la decisión juntamente con el paciente. Adicionalmente el comité estuvo de acuerdo en que la adherencia de los pacientes puede ser menor tomando 2 en vez de 1 tableta, especialmente si están en metas (34).

A su vez el comité hizo énfasis en que las estatinas son el tratamiento más efectivo en disminuir el riesgo cardiovascular y debe ser el tratamiento principal para la mayoría de los pacientes (34).

La calidad de las pruebas osciló entre baja y alta, siendo la mayoría de calidad moderada. La degradación de las pruebas se debió principalmente al riesgo de sesgo, a que algunas herramientas sólo tenían validación interna, a que las cohortes tenían menos de 100 eventos y a que los estudios no informaban de los datos de calibración. En el caso de algunas herramientas con validación interna y externa, hubo inconsistencia en los resultados entre las cohortes. Se observó que algunos de los estudios incluían criterios de valoración más suaves que podían ser más difíciles de definir en sus modelos (por ejemplo, AIT o angina de pecho), o resultados sujetos a variaciones en la práctica (34).

La guía sobre el manejo del colesterol en sangre del Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) brinda recomendaciones aplicables a pacientes con o en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, los principales mensajes para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica mediante el control del colesterol corresponden a (35):

1. En pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) clínica, reduzca el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C- LDL) con terapia con estatinas de alta intensidad o terapia con estatinas máxima tolerada. Cuanto más se reduzca el C-LDL con el tratamiento con estatinas, mayor será la reducción posterior del riesgo. Utilice una estatina de máxima tolerancia para reducir los niveles de C-LDL en $\geq 50\%$.

2. En ECVA de muy alto riesgo, utilice un umbral de LDL-C de 70 mg/dL (1,8 mmol/L) para considerar la adición de productos no estatínicos al tratamiento con estatinas. En pacientes con ECVA de muy alto riesgo, es razonable agregar ezetimiba al tratamiento con estatinas máximamente toleradas cuando el nivel de C- LDL permanece ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L). En pacientes con riesgo muy alto cuyo nivel de C- LDL permanece ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L) en tratamiento con estatinas y ezetimiba máximamente tolerados, agregar un inhibidor de PCSK9 es razonable, aunque la seguridad a largo plazo (>3 años) es incierto y la rentabilidad es baja a los precios de lista de mediados de 2018.
3. En pacientes con hipercolesterolemia primaria grave (nivel de C- LDL ≥ 190 mg/dL [$\geq 4,9$ mmol/L]), sin calcular el riesgo de ECVA a 10 años, comience el tratamiento con estatinas de alta intensidad. Si el nivel de C- LDL permanece ≥ 100 mg/dL ($\geq 2,6$ mmol/L), es razonable agregar ezetimiba. Si el nivel de C- LDL con estatina más ezetimiba permanece ≥ 100 mg/dL ($\geq 2,6$ mmol/L) y el paciente tiene múltiples factores que aumentan el riesgo posterior de eventos de ECVA, se puede considerar un inhibidor de PCSK9, aunque la seguridad a largo plazo (>3 años) es incierto.
4. En pacientes de 40 a 75 años con diabetes mellitus y C- LDL ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L), iniciar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada sin calcular el riesgo de ECVA a 10 años. En pacientes con diabetes mellitus de mayor riesgo, especialmente aquellos con múltiples factores de riesgo o de 50 a 75 años, es razonable utilizar una estatina de alta intensidad para reducir el nivel de C-LDL en $\geq 50\%$.
5. En adultos de 40 a 75 años evaluados para la prevención primaria de ECVA, conversar sobre los riesgos entre el médico y el paciente antes de iniciar el tratamiento con estatinas; el potencial de efectos adversos e interacciones entre medicamentos; consideración de los costos del tratamiento con estatinas; y preferencias y valores del paciente en la toma de decisiones compartida.
6. En adultos de 40 a 75 años sin diabetes mellitus y con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dL ($\geq 1,8$ mmol/L), con un riesgo de ECVA a 10 años de $\geq 7,5\%$, iniciar una estatina de intensidad moderada si la discusión sobre las opciones de tratamiento favorece la terapia con estatinas. Si están indicadas estatinas, reducir los niveles de C-LDL en $\geq 30\%$, y si el riesgo a 10 años es $\geq 20\%$, reducir los niveles de C-LDL en $\geq 50\%$.
7. En adultos de 40 a 75 años sin diabetes mellitus y con un riesgo a 10 años del 7,5% al 19,9% (riesgo intermedio), los factores que aumentan el riesgo favorecen el inicio del tratamiento con estatinas.
8. En adultos de 40 a 75 años sin diabetes mellitus y con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dL a 189 mg/dL ($\geq 1,8$ – $4,9$ mmol/L), con un riesgo de ASCVD a 10 años de $\geq 7,5\%$ a 19,9%, si la decisión sobre el tratamiento con estatinas es incierta, considere medir el calcio en las arterias coronarias (CAC).
9. Evalúe la adherencia y el porcentaje de respuesta a los medicamentos para reducir el C-LDL y los cambios en el estilo de vida repitiendo la medición de lípidos de 4 a 12 semanas después del inicio de la estatina o del ajuste de dosis, repetida cada 3 a 12 meses según sea necesario.

Las recomendaciones para el uso del tratamiento con estatinas en pacientes con ECVA en prevención secundaria han sido (35):

- En pacientes de 75 años o menos con ECVA, se debe iniciar o continuar el tratamiento con estatinas de alta intensidad con el objetivo de lograr una reducción del 50% o más en los niveles de LDL-C (Clase I – Nivel de evidencia A).
- En pacientes con ECVA en los que el tratamiento con estatinas de alta intensidad está contraindicado o que experimentan efectos secundarios asociados a las estatinas, se debe iniciar o continuar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada con el objetivo de lograr una reducción del 30% al 49% en los niveles de LDL-C (Clase I – Nivel de evidencia A).
- En pacientes con ECVA que están en tratamiento con estatinas de máxima tolerancia y se considera que tienen un riesgo muy alto y tienen un nivel de LDL-C de 70 mg/dL o superior (>1,8 mmol/L), es razonable añadir tratamiento con ezetimiba (Clase IIa – Nivel de evidencia B-R).
- En pacientes mayores de 75 años con ECVA, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta después de evaluar el potencial de reducción del riesgo de ECVA, los efectos adversos y las interacciones farmacológicas, así como la fragilidad del paciente (Clase IIa – Nivel de evidencia B-R).
- En pacientes mayores de 75 años con ECVA, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta después de evaluar el potencial de reducción del riesgo de ECVA, los efectos adversos y las interacciones farmacológicas, así como la fragilidad del paciente y las preferencias del paciente (Clase IIa – Nivel de evidencia C-LD).
- En pacientes con ECVA que están recibiendo tratamiento con estatinas de máxima tolerancia y cuyo nivel de LDL-C sigue siendo de 70 mg/dL o más (21,8 mmol/L), puede ser razonable añadir ezetimiba (Clase IIb – Nivel de evidencia B-R).
- En los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida atribuible a cardiopatía isquémica que tienen una esperanza de vida razonable (de 3 a 5 años) y que no están tomando estatinas debido a una ECVA, los médicos pueden considerar el inicio de un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para reducir la aparición de eventos de ECVA (Clase IIb – Nivel de evidencia B-R).

Las recomendaciones de hipercolesterolemia primaria grave (LDL-C \geq 190 mg/dL [\geq 4,9 mmol/L]) han sido (35):

- En pacientes de 20 a 75 años con un nivel de LDL-C de 190 mg/dL o superior (>4,9 mmol/L), se recomienda el tratamiento con estatinas con tolerancia máxima (Clase I – Nivel de evidencia B-R).
- En pacientes de 20 a 75 años con un nivel de LDL-C de 190 mg/dL o superior (>4,9 mmol/L) que logran una reducción de menos del 50% en el LDL-C mientras reciben tratamiento con estatinas de máxima tolerancia y/o o tienen un nivel de LDL-C de 100 mg/dL o más (>2.6 mmol/L), el tratamiento con ezetimiba es razonable (Clase IIa – Nivel de evidencia B-R).

La guía de NICE “*Familial hypercholesterolaemia: identification and management*” publicada en 2018 y actualizada en 2019 con el objetivo de proporcionar orientación a profesionales de la salud, proveedores de servicios de salud, así como a pacientes, familias y cuidadores, sobre la identificación y manejo del hipercolesterolemia familiar en niños, jóvenes y adultos. La guía tiene como objetivo ayudar a identificar a las personas con un mayor riesgo de enfermedad coronaria debido a la presencia de hipercolesterolemia familiar y brindar recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de esta condición de manera efectiva y segura, incluye como recomendaciones de ezetimiba en el tratamiento (36):

- Se recomienda la ezetimiba como opción de tratamiento, coadministrada con terapia inicial con estatinas, como una opción para tratar la hipercolesterolemia primaria (heterocigota-familiar) en adultos que han iniciado la terapia con estatinas y cuyos niveles de colesterol total o de lipoproteína de baja densidad (LDL) no están controlados de manera adecuada, ya sea después de la titulación de la dosis de la terapia inicial con estatinas o porque la titulación de la dosis está limitada por la intolerancia a la terapia inicial con estatinas.
- Cuando se prescribe ezetimiba coadministrada con una estatina, se debe prescribir ezetimiba en función del menor costo de adquisición.
- Se establece que el control adecuado de las concentraciones de colesterol debe basarse en una evaluación de riesgo individualizada.
- La intolerancia a la terapia inicial con estatinas se define como la presencia de efectos adversos clínicamente significativos que representan un riesgo inaceptable para el paciente o que pueden reducir la adherencia a la terapia.

Estas recomendaciones resaltan la importancia de considerar la ezetimiba como una opción terapéutica en pacientes con hipercolesterolemia familiar, especialmente cuando los niveles de colesterol no están controlados adecuadamente con la terapia inicial con estatinas. Siempre es crucial seguir las indicaciones y pautas proporcionadas por un profesional de la salud al utilizar ezetimiba en este tipo de tratamientos (36).

Evidencia aportada por el experto

Guías de práctica clínica

La Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular recomienda (37):

- Se debe considerar la intensificación del tratamiento con estatinas antes de iniciar un tratamiento combinado. Si no se alcanza el objetivo, se debe considerar la combinación de estatina y ezetimiba (Clase I – Nivel de evidencia B).
- Para los pacientes con intolerancia confirmada a las estatinas o que las tienen contraindicadas, se debe considerar el tratamiento con ezetimiba (Clase IIa – Nivel de evidencia C).

- Se recomienda combinar con ezetimiba cuando no se pueda alcanzar el objetivo de C-LDL después de 4-6 semanas de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatina (Clase I – Nivel de evidencia B).
- No se recomienda el tratamiento hipolipemiante para los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en ausencia de otras indicaciones (Clase III – Nivel de evidencia A).
- Está indicado el uso de estatinas o la combinación de estatina y ezetimiba para pacientes con ERC en fase 3-5 no dependientes de diálisis (Clase I – Nivel de evidencia A).
- No se debe iniciar el tratamiento con estatinas para pacientes con ERC dependientes de diálisis que no tengan enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAS) (Clase III – Nivel de evidencia A).
- Está indicado el tratamiento hipolipemiante, incluidas las estatinas a la dosis máxima tolerada con ezetimiba o un inhibidor de la PCSK9 cuando sea necesario, para reducir el riesgo de ECVAS en pacientes con enfermedad arterial periférica (Clase I – Nivel de evidencia A).

Estudios primarios

El ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico (12 hospitales de Corea del Sur) publicado por Lee, et al (2023) con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con rosuvastatina con atorvastatina en adultos con enfermedad de las arterias coronarias que incluyó 4400 adultos (edad ≥ 19 años), el resultado primario (compuesto de tres años de muerte por todas las causas, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o cualquier revascularización coronaria) ocurrió en 189 participantes (8,7%) en el grupo de rosuvastatina y 178 (8,2%) en el grupo de atorvastatina (HR 1,06; IC del 95%: 0,86 a 1,30; P= 0,58). El nivel medio de c-LDL durante el tratamiento fue de 1,8 mmol/l (DE 0,5 mmol/l) en el grupo de rosuvastatina y de 1,9 (0,5) mmol/l en el grupo de atorvastatina (P<0,001). El grupo de rosuvastatina tuvo una mayor incidencia de diabetes mellitus de nueva aparición que requirió el inicio de antidiabéticos (7,2% frente a 5,3%; HR 1,39; IC del 95%: 1,03 a 1,87; P = 0,03) y cirugía de cataratas (2,5% frente a 1,5%; HR 1,66, IC 95% 1,07 a 2,58; P = 0,02). Los autores concluyeron en adultos con enfermedad arterial coronaria, rosuvastatina y atorvastatina mostraron una eficacia comparable para los resultados señalados (38).

El ensayo aleatorizado, doble ciego publicado por Cannon, et al (2015) en el que se incluyeron hombres y mujeres que tenían al menos 50 años y habían sido hospitalizados dentro de los 10 días anteriores por un síndrome coronario agudo (un infarto agudo de miocardio, con o sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma, o enfermedad de alto riesgo) y fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1 una vez al día, simvastatina (en una dosis de 40 mg) más ezetimiba (a una dosis de 10 mg) (grupo simvastatina-ezetimiba) o simvastatina (a una dosis de 40 mg) más placebo (grupo simvastatina-monoterapia). El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, angina inestable que requirió rehospitalización, revascularización coronaria (≥ 30 días después de la aleatorización) o accidente cerebrovascular no mortal en el cual a los 7 años fue del 32,7 % en el grupo de simvastatina-ezetimiba, en comparación con el 34,7 %

en el grupo de simvastatina en monoterapia (diferencia de riesgo absoluto, 2,0 puntos porcentuales; índice de riesgo, 0,936; 95 % intervalo de confianza, 0,89 a 0,99; P = 0,016). Las tasas de efectos adversos y cáncer preespecificados en músculos, vesícula biliar y hígado fueron similares en los dos grupos. Concluyéndose que cuando se agregó al tratamiento con estatinas, ezetimiba resultó en una reducción incremental de los niveles de colesterol LDL y mejores resultados cardiovasculares (39).

El ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y de 6 semanas de duración (STELLAR*) comparó rosuvastatina con atorvastatina, pravastatina y simvastatina en distintos rangos de dosis para reducir el colesterol LDL, incluyendo 2.431 adultos con hipercolesterolemia (colesterol LDL \geq 160 y $<$ 250 mg/dl; triglicéridos $<$ 400 mg/dl). A las 6 semanas, los análisis de dosis cruzadas mostraron que 10 a 80 mg de rosuvastatina reducían el colesterol LDL en una media de un 8,2% más que 10 a 80 mg de atorvastatina, un 26% más que 10 a 40 mg de pravastatina y un 12% a 18% más que 10 a 80 mg de pravastatina. simvastatina 10 a 80 mg (todos p $<$ 0,001). En todos los rangos de dosis, la rosuvastatina redujo el colesterol total significativamente más (p $<$ 0,001) que todos los comparadores y los triglicéridos significativamente más (p $<$ 0,001) que la simvastatina y la pravastatina. La tolerabilidad de los fármacos fue similar entre los tratamientos (40).

Evidencia no formal

El consenso de expertos del Colegio Estadounidense de Cardiología de 2021 sobre el tratamiento de la reducción del riesgo de ECVAS en pacientes con hipertrigliceridemia persistente brinda recomendaciones para médicos y pacientes con respecto a aspectos únicos de las intervenciones en el estilo de vida para el manejo de la hipertrigliceridemia y el uso de estatinas y terapias sin estatinas basadas en el riesgo de triglicéridos para la reducción del riesgo de ECVAS en los siguientes grupos de pacientes con hipertrigliceridemia persistente: 1) pacientes con ECVAS establecida; 2) pacientes con diabetes mellitus y factores de riesgo adicionales; 3) pacientes de alto riesgo en prevención primaria; y 4) pacientes con hipertrigliceridemia grave. Sin embargo, es de señalar que el proceso realizado no implicó revisiones sistemáticas formales, clasificación de evidencia o síntesis de evidencia. El documento se basó en la evidencia científica presentada y las opiniones de expertos consideradas durante la Mesa Redonda de Heart House y en la revisión y deliberación posteriores sobre la evidencia disponible por parte del comité de redacción del consenso de expertos. A continuación, se detallan las implicaciones generadas (41):

- Terapia basada en el riesgo de triglicéridos en pacientes con ECVAS clínica y triglicéridos persistentes en ayunas \geq 150 y $<$ 500 mg/dL): Pacientes con ECVAS clínica y C-LDL $<$ 70 mg/dL y con triglicéridos persistentes en ayunas \geq 150 y $<$ 500 mg/dL: Para aquellos con C-LDL $<$ 70 mg/dL y con triglicéridos persistentes en ayunas \geq 150 y $<$ 500 mg/dL que reciben tratamiento con estatinas de máxima tolerancia, el médico debe volver a abordar el estilo de vida y la adherencia a la medicación y reconsiderar las posibles causas secundarias de hipertrigliceridemia.

- Pacientes con ECVAS clínica y LDL-C ≥ 100 mg/dL y con triglicéridos persistentes en ayunas ≥ 150 y < 500 mg/dL: Para aquellos pacientes identificados como de muy alto riesgo debido a eventos recurrentes de ECVAS o que tienen ECVAS con niveles altos concomitantes de condiciones de riesgo, en presencia de una reducción < 50 % del C-LDL con respecto al valor inicial, un C-LDL absoluto ≥ 70 mg/dL con tratamiento con estatinas máximamente tolerado y con triglicéridos en ayunas persistentes ≥ 150 y < 500 mg/dL. Ezetimiba es el fármaco de elección inicial, y para aquellos con C- LDL persistentemente ≥ 70 mg/dL (o no-HDL-C ≥ 100 mg/dL), la adición de un PCSK9 es razonable.

La revisión narrativa realizada por Rosenson (2003) señala que la rosuvastatina (Crestor®) en comparación con otras estatinas, posee un mayor número de interacciones de unión con la HMG-CoA reductasa y tiene una alta afinidad por el sitio activo de la enzima. En pacientes con hipercolesterolemia, se ha demostrado que 10-40 mg de rosuvastatina reduce los niveles de C-LDL en un 52-63%, así como aumenta los niveles de C-HDL hasta 14% y reducir los triglicéridos hasta en un 28%. Los estudios han demostrado que la rosuvastatina es superior a la atorvastatina, la simvastatina y la pravastatina para reducir el C-LDL y modificar favorablemente otros componentes del perfil lipídico aterogénico. La rosuvastatina es bien tolerada y tiene un perfil de seguridad comparable al de otras estatinas disponibles (42).

Discusión

Cuando se utilizan estatinas de mayor intensidad que estatinas de menor intensidad los eventos adversos parecen ser más frecuentes, mientras que el riesgo de EA parece mínimo al agregar ezetimiba, sin embargo, hasta la fecha, los informes de la combinación estatina/ezetimiba en comparación con las estatinas de alta intensidad no han proporcionado evidencia suficiente sobre el beneficio clínico neto. A medida que se ha publicado la investigación que demuestra el beneficio clínico de la combinación ezetimiba, también se está destacando el beneficio neto de la combinación estatina/ezetimiba (22).

Recientemente, el ensayo RACING que comparó 10 mg de rosuvastatina/10 mg de ezetimiba y 20 mg de rosuvastatina, se observaron concentraciones de colesterol LDL inferiores a 70 mg/dl a 1, 2 y 3 años en el 73%, 75% y 72% de los pacientes en el grupo de terapia combinada, y en el 55%, 60% y 58% de los pacientes en el grupo de monoterapia con estatinas de alta intensidad (todos $p < 0,0001$), entre los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica la terapia combinada con estatinas de intensidad moderada y ezetimiba no fue inferior a la monoterapia con estatinas de alta intensidad para los resultados compuestos de 3 años con una mayor proporción de pacientes con concentraciones de colesterol LDL inferiores a 70 mg/dL (43).

La adición de ezetimiba a la estatina podría producir un efecto aditivo, mejorando notablemente el perfil lipídico, siendo seguro y bien tolerado (44), la evidencia reveló que la terapia combinada con ezetimiba y estatina parece ser más efectiva para reducir el C- LDL y el CT que duplicar la dosis de estatina (25).

Estudios adicionales sobre este tema pueden ayudar en la selección de agentes modificadores de lípidos y en la personalización de la prevención cardiovascular (22).

En la mayoría de los casos, se encontró que la rosuvastatina era más rentable que la atorvastatina. Además, se encontró que la monoterapia con ezetimiba era rentable en comparación con ningún tratamiento para pacientes con ECV intolerantes a las estatinas (2).

Anexos

Anexo 1 Tablas resumen estrategias de búsqueda revisiones sistemáticas

Pregunta 1 ¿Cuál es la efectividad y seguridad en pacientes con alto riesgo o muy alto riesgo cardiovascular y/o dislipidemias de rosuvastatina versus atorvastatina?

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	22/02/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	"heart disease risk factors"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "heart disease risk factors"[All Fields]	125,047
	#2	cardiovascular risk factors OR cardiovascular risk factor OR factor, cardiovascular risk OR risk factor, cardiovascular OR risk factors for heart disease OR risk factors for cardiovascular disease OR cardiovascular risk score OR cardiovascular risk scores OR risk score, cardiovascular OR score, cardiovascular risk OR cardiovascular risk OR cardiovascular risks OR risk, cardiovascular OR residual cardiovascular risk OR cardiovascular risk, residual OR residual cardiovascular risks OR risk, residual cardiovascular	456,847
	#3	"dyslipidaemias"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidaemia"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields]	119,933
	#4	"dyslipidaemias"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidaemia"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipoproteinemia"[All Fields] OR "dyslipoproteinemias"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipoproteinemia"[All Fields] OR "dyslipoproteinemias"[All Fields]	120,305
	#5	#1 OR #2	456,847
	#6	#3 OR #4	120,305

Característica	Reporte	
#7	"rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields]	3,133
#8	"rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR ("calcium"[All Fields] AND "rosuvastatin"[All Fields]) OR "calcium rosuvastatin"[All Fields] OR ("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "crestor"[All Fields] OR "rosuvastatin"[All Fields]) OR ("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "zd4522"[All Fields]) OR ("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields]	4,779
#9	"atorvastatin"[MeSH Terms] OR "atorvastatin"[All Fields] OR "atorvastatine"[All Fields] OR "atorvastatins"[All Fields]	11,581
#10	(3r,5r)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1h-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid OR atorvastatin calcium OR atorvastatin, calcium salt OR liptonorm OR Lipitor OR atorvastatin calcium hydrate OR atorvastatin calcium anhydrous OR ci 981 OR ci-981 OR ci981 OR atorvastatin calcium trihydrate	11,639
#11	#7 OR #8	4,779
#12	#9 OR #10	11,639
#13	#5 OR #6 AND #11 AND #12	745
#14	#13 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	85
#15	#14 in the last 5 years	24
Referencias identificadas	24	

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	EPISTEMONIKOS		
Fecha de búsqueda	01/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(title:(Rosuvastatin Calcium) OR abstract:(Rosuvastatin Calcium))	61
	#2	(title:(Atorvastatin) OR abstract:(Atorvastatin))	3,790
	#3	(title:(title:(Rosuvastatin Calcium) OR abstract:(Rosuvastatin Calcium)) AND (title:(Atorvastatin) OR abstract:(Atorvastatin))) OR abstract:(title:(Rosuvastatin Calcium) OR abstract:(Rosuvastatin Calcium)) AND (title:(Atorvastatin) OR abstract:(Atorvastatin)))	12

Característica	Reporte		
	#4	#3 Filters: Systematic Review	0
Referencias identificadas			0

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	04/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	MeSH descriptor: [Rosuvastatin Calcium] explode all trees	1,402
	#2	(Rosuvastatin):ti,ab,kw	2,919
	#3	#1 OR #2	2,919
	#4	MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees	2,930
	#5	(Atorvastatin):ti,ab,kw	6,062
	#6	#4 OR #5	6,062
	#7	#3 AND #6	855
	#8	#7 AND Cochrane Reviews	9
Referencias identificadas			9

Pregunta 2.1 ¿Cuál es la efectividad y seguridad en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular y/o dislipidemias de la combinación rosuvastatina/ezetimiba versus atorvastatina combinada con ezetimiba?

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	22/02/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	"heart disease risk factors"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "heart disease risk factors"[All Fields]	125,047
	#2	cardiovascular risk factors OR cardiovascular risk factor OR factor, cardiovascular risk OR risk factor, cardiovascular OR risk factors for heart disease OR risk factors for cardiovascular disease OR cardiovascular risk score OR cardiovascular risk scores OR risk score, cardiovascular OR score, cardiovascular risk OR cardiovascular risk OR cardiovascular risks OR risk, cardiovascular OR residual cardiovascular risk OR cardiovascular risk, residual OR residual cardiovascular risks OR risk, residual cardiovascular	456,847

Característica	Reporte	
#3	"dyslipidaemias"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidaemia"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields]	119,933
#4	"dyslipidaemias"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidaemia"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipoproteinemia"[All Fields] OR "dyslipoproteinemias"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipoproteinemia"[All Fields] OR "dyslipoproteinemias"[All Fields]	120,305
#5	#1 OR #2	456,847
#6	#3 OR #4	120,305
#7	"rosuvastatin ezetimibe"[All Fields]	46
#8	("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields]) AND "plus"[All Fields] AND ("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "rosuvastatin"[All Fields])	60
#9	("combinable"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]) AND "rosuvastatin ezetimibe"[All Fields]	38
#10	#7 OR #8 OR #9	99
#11	"atorvastatin ezetimibe"[All Fields]	35
#12	("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields]) AND "plus"[All Fields] AND ("atorvastatin"[MeSH Terms] OR "atorvastatin"[All Fields] OR "atorvastatine"[All Fields] OR "atorvastatin s"[All Fields])	86
#13	("combinable"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combination"[All Fields] OR "combinational"[All Fields] OR "combinations"[All Fields] OR "combinative"[All Fields] OR "combine"[All Fields] OR "combined"[All Fields] OR "combines"[All Fields] OR "combining"[All Fields]) AND ("atorvastatin"[MeSH Terms] OR "atorvastatin"[All Fields] OR "atorvastatine"[All Fields] OR "atorvastatin s"[All Fields]) AND ("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields])	354
#14	#11 OR #12 OR #13	375
#15	"ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields]	4,579
#16	(1-(4-fluorophenyl)-(3r)-(3-(4-fluorophenyl)-(3s)-hydroxypropyl)-(4s)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone) OR ezetimib OR ezetrol OR sch 58235 OR 58235, sch OR sch-58235 OR sch58235 OR zetia	4,586
#17	#15 OR #16	4,586
#18	"atorvastatin"[MeSH Terms] OR "atorvastatin"[All Fields] OR "atorvastatine"[All Fields] OR "atorvastatin s"[All Fields]	11,581

Característica	Reporte		
	#19	(3r,5r)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1h-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid OR atorvastatin calcium OR atorvastatin, calcium salt OR liptonorm OR Lipitor OR atorvastatin calcium hydrate OR atorvastatin calcium anhydrous OR ci 981 OR ci-981 OR ci981 OR atorvastatin calcium trihydrate	11,639
	#20	#18 OR #19	11,639
	#21	#5 OR #6 AND #10 AND #14	18
	#22	#5 OR #6 AND #17 AND #20	341
	#23	#22 OR #14	460
	#24	#23 Filters Meta-Analysis, Systematic Review	11
	#25	#24 Filters: in the last 5 years	5
Referencias identificadas	5		

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	22/02/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(Rosuvastatin/Ezetimibe) OR (ezetimibe plus rosuvastatin) OR (combination rosuvastatin/ezetimibe) AND (atorvastatin/Ezetimibe) OR (ezetimibe plus atorvastatin) OR (combination atorvastatin ezetimibe)	371
	#2	#1 AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	10
Referencias identificadas	10		

Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	22/02/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(Rosuvastatin/Ezetimibe) OR (ezetimibe plus rosuvastatin) OR (combination rosuvastatin/ezetimibe) AND (Ezetimibe) AND (Atorvastatin)	22
	#2	#1 AND (systematicreview[Filter])	1
Referencias identificadas	1		

Característica	Reporte	
Tipo de búsqueda	Nueva	
Bases de datos	EPISTEMONIKOS	
Fecha de búsqueda	01/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna	

Característica	Reporte		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(title:(title:(Rosuvastatin/Ezetimibe) OR abstract:(Rosuvastatin/Ezetimibe)) OR abstract:(title:(Rosuvastatin/Ezetimibe) OR abstract:(Rosuvastatin/Ezetimibe)))	176
	#2	(title:(title:(ezetimibe plus rosuvastatin) OR abstract:(ezetimibe plus rosuvastatin))) OR abstract:(ezetimibe plus rosuvastatin))	29
	#3	(title:(title:(combination rosuvastatin ezetimibe) OR abstract:(combination rosuvastatin ezetimibe)) OR abstract:(title:(combination rosuvastatin ezetimibe) OR abstract:(combination rosuvastatin ezetimibe)))	99
	#4	(title:(Atorvastatin/Ezetimibe) OR abstract:(Atorvastatin/Ezetimibe))	207
	#5	(title:(ezetimibe plus atorvastatin) OR abstract:(ezetimibe plus atorvastatin))	60
	#6	(title:(combination atorvastatin ezetimibe) OR abstract:(combination atorvastatin ezetimibe))	118
	#7	#1 OR #2 OR #3 AND #4 OR #5 OR #6	99
	#8	#8 AND (systematicreview[Filter])	12
Referencias identificadas	12		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	04/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	Rosuvastatin Ezetimibe	386
	#2	ezetimibe plus rosuvastatin	99
	#3	combination rosuvastatin ezetimibe	250
	#4	Atorvastatin Ezetimibe	480
	#5	ezetimibe plus atorvastatin	120
	#6	combination atorvastatin ezetimibe	276
	#7	#1 OR #2 OR #3	386
	#8	#4 OR #5 OR #6	480
	#9	#7 AND #8	153
	#10	#9 AND Cochrane Reviews	14
Referencias identificadas	14		

Pregunta 2.2 ¿Cuál es la efectividad y seguridad en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular y/o dislipidemias de la combinación rosuvastatina/ezetimiba versus ezetimiba?

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	01/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	"heart disease risk factors"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "heart disease risk factors"[All Fields] OR ("heart disease risk factors"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "heart disease risk factors"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "risk"[All Fields]) OR "cardiovascular risk"[All Fields])	450,205
	#2	"dyslipidaemias"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidaemia"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields]	120,060
	#3	("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "rosuvastatina"[All Fields]) AND ("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimiba"[All Fields])	223
	#4	"rosuvastatin ezetimibe"[All Fields]	46
	#5	("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields]) AND "plus"[All Fields] AND ("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "rosuvastatin"[All Fields])	60
	#6	#3 OR #4 OR #5	261
	#7	"ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields]	4,589
	#8	#1 OR #2 AND #6 AND #7	156
	#9	#8 AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	5
Referencias identificadas	5		

Característica	Reporte	
Tipo de búsqueda	Nueva	
Bases de datos	Medline	
Plataforma	Pubmed	
Fecha de búsqueda	01/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis	

Característica	Reporte		
Estrategia de búsqueda	#1	("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "rosuvastatina"[All Fields]) AND ("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimiba"[All Fields])	223
	#2	"rosuvastatin ezetimibe"[All Fields]	46
	#3	("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields]) AND "plus"[All Fields] AND ("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "rosuvastatin"[All Fields])	60
	#4	#1 OR #2 OR #3	261
	#5	"ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields]	4,589
	#6	#4 AND #5	261
	#7	#6 AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	6
Referencias identificadas	6		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	EPISTEMONIKOS		
Fecha de búsqueda	01/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(title:(title:(Rosuvastatin/Ezetimibe) abstract:(Rosuvastatin/Ezetimibe)) OR abstract:(title:(Rosuvastatin/Ezetimibe) abstract:(Rosuvastatin/Ezetimibe)))	176
	#2	(title:(title:(ezetimibe plus rosuvastatin) abstract:(ezetimibe plus rosuvastatin))) OR abstract:(title:(ezetimibe plus rosuvastatin) abstract:(ezetimibe plus rosuvastatin)))	29
	#3	(title:(title:(combination rosuvastatin ezetimibe) abstract:(combination rosuvastatin ezetimibe)) OR abstract:(title:(combination rosuvastatin ezetimibe) abstract:(combination rosuvastatin ezetimibe)))	99
	#4	(title:(title:(ezetimibe monotherapy) abstract:(ezetimibe monotherapy))) OR abstract:(title:(ezetimibe monotherapy) abstract:(ezetimibe monotherapy)))	302
	#5	#1 OR #2 OR #3 AND #4	55
	#6	#5 AND (systematicreview[Filter])	6
Referencias identificadas	6		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	04/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	rosuvastatin ezetimibe	386
	#2	ezetimibe plus rosuvastatin	99
	#3	combination rosuvastatin ezetimibe	250
	#4	#1 OR #2 OR #3	386
	#5	MeSH descriptor: [Ezetimibe] explode all trees	1,012
	#6	("ezetimibe"):ti,ab,kw	1,991
	#7	#5 OR #6	1,991
	#8	#4 AND #5	188
	#9	#8 AND Cochrane Reviews	2
Referencias identificadas	2		

Pregunta 2.3 ¿Cuál es la efectividad y seguridad en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular y/o dislipidemias de la combinación rosuvastatina/ezetimiba versus atorvastatina?

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	Medline		
Plataforma	Pubmed		
Fecha de búsqueda	01/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	"heart disease risk factors"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "heart disease risk factors"[All Fields] OR ("heart disease risk factors"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "heart disease risk factors"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "risk"[All Fields]) OR "cardiovascular risk"[All Fields])	450,205
	#2	"dyslipidaemias"[All Fields] OR "dyslipidemias"[MeSH Terms] OR "dyslipidemias"[All Fields] OR "dyslipidaemia"[All Fields] OR "dyslipidemia"[All Fields]	120,060
	#3	("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields]) OR "rosuvastatin calcium"[All Fields] OR "rosuvastatina"[All Fields]) AND ("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimiba"[All Fields])	223
	#4	"rosuvastatin ezetimibe"[All Fields]	46
	#5	("ezetimibe"[MeSH Terms] OR "ezetimibe"[All Fields] OR "ezetimib"[All Fields] OR "ezetimibe s"[All Fields]) AND "plus"[All Fields] AND ("rosuvastatin calcium"[MeSH Terms] OR ("rosuvastatin"[All Fields] AND "calcium"[All Fields])	60

	#2	(Atorvastatin) OR ((3r,5r)-7-(2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1h-pyrrol-1-yl)-3,5-dihydroxyheptanoic acid OR atorvastatin calcium OR atorvastatin, calcium salt OR liptonorm OR Lipitor OR atorvastatin calcium hydrate OR atorvastatin calcium anhydrous OR ci 981 OR ci-981 OR ci981 OR atorvastatin calcium trihydrate)	11,650
	#3	#1 AND #2	81
	#4	#3 AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	1
Referencias identificadas	1		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	EPISTEMONIKOS		
Fecha de búsqueda	01/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	(title:(title:(Rosuvastatin/Ezetimibe) OR abstract:(Rosuvastatin/Ezetimibe)) OR abstract:(title:(Rosuvastatin/Ezetimibe) OR abstract:(Rosuvastatin/Ezetimibe)))	176
	#2	(title:(title:(ezetimibe plus rosuvastatin) OR abstract:(ezetimibe plus rosuvastatin)) OR abstract:(title:(ezetimibe plus rosuvastatin) OR abstract:(ezetimibe plus rosuvastatin)))	29
	#3	(title:(title:(combination rosuvastatin ezetimibe) OR abstract:(combination rosuvastatin ezetimibe)) OR abstract:(title:(combination rosuvastatin ezetimibe) OR abstract:(combination rosuvastatin ezetimibe)))	99
	#4	(title:(Atorvastatin) OR abstract:(Atorvastatin))	3,714
	#5	#1 OR #2 OR #3 AND #4	30
	#6	#5 AND (systematicreview[Filter])	7
Referencias identificadas	7		

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Bases de datos	COCHRANE		
Fecha de búsqueda	04/03/2024		
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metaanálisis		
Estrategia de búsqueda	#1	rosuvastatin ezetimibe	386
	#2	ezetimibe plus rosuvastatin	99
	#3	combination rosuvastatin ezetimibe	250
	#4	#1 OR #2 OR #3	386
	#5	MeSH descriptor: [Atorvastatin] explode all trees	2,930

Característica	Reporte		
	#6	(atorvastatin):ti,ab,kw	6,062
	#7	#5 OR #6	6,062
	#8	#4 AND #7	139
	#9	#8 AND Cochrane Reviews	4
Referencias identificadas	4		

Anexo 2 Tablas resumen estrategias de búsqueda guías de práctica clínica, evaluaciones económicas y evaluaciones de tecnología en salud

Fuente	Tipo de estudio	Término (s)
NICE	ETES/GPC	Rosuvastatin
NICE	ETES/GPC	Statins
NICE	ETES/GPC	Ezetimibe
CADTH	ETES	Statins
CADTH	ETES	Rosuvastatin
CADTH	ETES	Ezetimibe
INAHTA	ETES	Rosuvastatin
INAHTA	ETES	Ezetimibe
BRISA/RedETSA	ETES	rosuvastatina OR rosuvastatine OR statins OR estatinas
BRISA/RedETSA	ETES	ezetimib OR ezetimiba OR ezetimibe
NIHR	EES	(Heart Disease) AND MeSH DESCRIPTOR Dyslipidemias EXPLODE ALL TREES AND (Rosuvastatin) AND (Ezetimibe) AND (atorvastatin)
ICER	EES	cardiovascular risk
ICER	EES	Heart Disease Risk Factors EXPLODE ALL TREES AND rosuvastatin/ezetimibe AND atorvastatin/Ezetimibe
ICER	EES	cardiovascular risk AND statins
SIGN	GPC	cardiovascular risk AND statins
GIN	GPC	cardiovascular risk AND statins
AHRQ	GPC	cardiovascular risk AND statins
IETS	ETES/GPC	Estatinas
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular	GPC	riesgo cardiovascular o dislipoproteinemias
Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo	GPC	Dislipidemias

Referencias

1. Kanukula R, Esam H, Sundström J, Rodgers A, Salam A. Does Co-administration of Antihypertensive Drugs and Statins Alter Their Efficacy and Safety? A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;73(6):352–8.
2. Suh DC, Griggs SK, Henderson ER, Lee SM, Park T. Comparative effectiveness of lipid-lowering treatments to reduce cardiovascular disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2018;18(1):1–19. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/e3ee4d147f29b490c31a30149402492dd0f7710d>
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
4. Lee CJ, Yoon M, Kang HJ, Kim BJ, Choi SH, Jeong IK, et al. 2022 Consensus Statement on the Management of Familial Hypercholesterolemia in Korea. *J Lipid Atheroscler*. 2022 Sep;11(3):213–28.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr. DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018/10/26. 2018;138(17):e426–83.
6. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, et al. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:3987065.
7. Chaipichit N, Krska J, Pratipanawat T, Jarernsripornkul N. Statin adverse effects: patients' experiences and laboratory monitoring of muscle and liver injuries. *Int J Clin Pharm*. 2015 Apr;37(2):355–64.
8. Sisson EM, Pamulapati L, Bucheit JD, Kelly MS, Dixon DL. Evolving Role of Non-Statins for the Management of Dyslipidemia and Cardiovascular Risk Reduction: Past, Present, and Future. *Pharmacotherapy*. 2018 Feb;38(2):164–71.
9. Wu NQ, Guo YL, Zhu CG, Gao Y, Zhao X, Sun D, et al. Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers. *Lipids Health Dis*. 2018 Nov;17(1):265.
10. Razavi AC, Mehta A, Sperling LS. Statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease: Pros. *Atherosclerosis*. 2022 Sep;356:41–5.
11. Banach M, Penson PE. Statins and LDL-C in Secondary Prevention—So Much Progress, So Far to Go. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Nov

- 20;3(11):e2025675–e2025675. Available from:
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25675>
12. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140–205.
 13. Wang X, Li J, Wang T, Zhang Z, Li Q, Ma D, et al. Associations between statins and adverse events in secondary prevention of cardiovascular disease: Pairwise, network, and dose-response meta-analyses of 47 randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 20220825th ed. 2022;9:929020.
 14. Naci H, van Valkenhoef G, Higgins JPT, Fleurence R, Ades AE. Evidence-Based Prescribing. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2014 Sep 1;7(5):787–92. Available from:
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.000825>
 15. Zhang L, Zhang S, Yu Y, Jiang H, Ge J. Efficacy and safety of rosuvastatin vs. atorvastatin in lowering LDL cholesterol: A meta-analysis of trials with East Asian populations. *Herz*. 20181127th ed. 2020;45(6):594–602.
 16. Birdal O, Saygı M, Doğan R, Tezen O, Karagöz A, Tanboğa İ H. Risk of Venous Thromboembolism with Statins: Evidence Gathered via a Network Meta-analysis. *Balkan Med J*. 20230731st ed. 2023;40(5):324–32.
 17. Borovac JA, Leth-Olsen M, Kumric M, D'Amario D, Schwarz K, Glavas D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin or rosuvastatin loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials with GRADE qualification of available evidence. *Eur J Clin Pharmacol*. 20210823rd ed. 2022;78(1):111–26.
 18. Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, Rutter MK, Mamas MA, Panagioti M. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis. *Bmj*. 20220324th ed. 2022;376:e067731.
 19. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 20190110th ed. 2019;210:18–28.
 20. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *Bmj*. 20210714th ed. 2021;374:n1537.
 21. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2275–84.
 22. Kang Y, Park JM, Lee SH. Moderate-Intensity Rosuvastatin/Ezetimibe Combination versus Quadruple-Dose Rosuvastatin Monotherapy: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Yonsei Med J*. 2024;65(1):19–26.

23. Deng CJ, Yan J, Zheng YY, Wu TT, Pan Y, Hou XG, et al. Effectiveness of lipid-lowering therapy on mortality and major adverse cardiovascular event outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2023;13(11):e070827.
24. Barrios V, Escobar C. Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe: treating hypercholesteremia according to cardiovascular risk. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(7):793–806.
25. Yu M, Liang C, Kong Q, Wang Y, Li M. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):1.
26. Lorenzi M, Ambegaonkar B, Baxter CA, Jansen J, Zoratti MJ, Davies G. Ezetimibe in high-risk, previously treated statin patients: a systematic review and network meta-analysis of lipid efficacy. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(5):487–509.
27. Abushanab D, Al-Badriyeh D, Marquina C, Bailey C, Jaam M, Liew D, et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness of Non-Statin Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(8):101211.
28. Barrios V, Lobos JM, Serrano A, Brosa M, Capel M, Alvarez Sanz C. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin vs generic atorvastatin in Spain. *J Med Econ*. 2012;15 Suppl 1:45–54.
29. Mould-Quevedo JF, Gutiérrez-Ardila MV, Ordóñez Molina JE, Pinsky B, Vargas Zea N. Cost-Effectiveness Analysis of Atorvastatin versus Rosuvastatin in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Populations in Brazil and Columbia. *Value Health Reg Issues*. 2014 Dec;5:48–57.
30. Ara R, Pandor A, Tumor I, Paisley S, Duenas A, Williams R, et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(6):419–27.
31. Cañón M, Gamboa C, Vanegas E, Basto S. Informe técnico de posicionamiento terapéutico de los inhibidores de la HMG CoA reductasa en el tratamiento de la dislipidemia (hipercolesterolemia) para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular [Internet]. Bogotá D.C.; 2018 Oct [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/ipt-dislipidemia-extenso-2018.pdf>
32. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Informe técnico de posicionamiento terapéutico de los inhibidores de la HMG CoA reductasa en el tratamiento de la dislipidemia (hipercolesterolemia) para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular (Resumen) [Internet].

- Bogotá, Colombia; 2018 [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/ipt-dislipidemia-resumen-2018.pdf>
33. 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 [Internet]. Bogotá D.C, Colombia; 2014. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IE TS/GPC-Dislipidemi-completa.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IE%20TS/GPC-Dislipidemi-completa.pdf)
 34. National Institute for Clinical Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE Guidance CG181 [Internet]. 2023;(July 2014). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554923/>
 35. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun;139(25):e1082–143.
 36. NICE. Familial hypercholesterolaemia: identification and management [CG71]. NICE Guidance. 2019;(August 2008).
 37. Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2020;73(5):403.e1-403.e70. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eas-2019-sobre-el-articulo-S0300893220300403>
 38. Lee YJ, Hong SJ, Kang WC, Hong BK, Lee JY, Lee JB, et al. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial. *BMJ*. 2023 Oct;383:e075837.
 39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun;372(25):2387–97.
 40. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul;92(2):152–60.
 41. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug;78(9):960–93.
 42. Rosenson RS. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003 Nov;1(4):495–505.

43. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022 Jul;400(10349):380–90.
44. Phan BAP, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:415–27.