

Eficacia y seguridad de la atorvastatina en eventos cardiovasculares mayores: metaanálisis

Aportación original
Vol. 61
Supl. 3

Efficacy and safety of atorvastatin in major cardiovascular events: Meta-analysis

Víctor Eder Villegas-Quintero^{1a}, Rodolfo Rivas-Ruiz^{1b}, Alexis Alejandro García-Rivero^{1c}, Pedro Rivera-Lara^{2d}, Nelly Berenice González-Tovar^{3e}, Gloria Angélica Ortiz-Pérez^{4f}

Resumen

Introducción: la atorvastatina ha sido usada en el manejo de la dislipidemia y se conoce poco sobre la eficacia y seguridad de la administración de atorvastatina en altas dosis para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores (MACE).

Objetivo: evaluar el impacto de altas dosis de atorvastatina en la prevención secundaria de MACE y eventos adversos.

Material y métodos: se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de las bases de datos *Pubmed*, *Embase*, *Bireme* y *Cochrane Library Plus*, con un alcance temporal de 1990 a julio de 2022. Se incluyeron seis ensayos clínicos aleatorios con un total de 29,333 pacientes que fueron tratados con dosis de 80 mg, 10 mg o placebo de Atorvastatina donde los resultados principales evaluados fueron los eventos cardiovasculares mayores (MACE), la mortalidad y la seguridad del tratamiento.

Resultados: en el estudio comparativo entre el uso de Atorvastatina de 80 mg y otras terapias, se encontró un riesgo relativo (RR) de 0.8 (IC95%: 0.69-0.92), lo que representa una reducción del 20% en el riesgo (RRR) y un número necesario a tratar (NNT) de 30 a 55. En el análisis de los efectos adversos, se observó un RR de 2.37 (IC95%: 0.86-6.53) y un número necesario a dañar (NNH) de 14 a 19. El uso de atorvastatina de 80 mg se asocia con eventos adversos similares a dosis menores.

Conclusiones: el uso de atorvastatina de 80 mg es efectivo en la prevención secundaria de evento cardiovascular mayor (MACE). El medicamento tiene eventos adversos que deben de tomarse en cuenta en la prevención secundaria.

Abstract

Introduction: Atorvastatin has been used in the management of dyslipidemia and little is known about the efficacy and safety of high-dose atorvastatin administration for secondary prevention of Major Cardiovascular Events (MACE).

Objective: To evaluate the impact of high-dose atorvastatin on secondary prevention of MACE and adverse events.

Material and methods: A systematic review and meta-analysis of *Pubmed*, *Embase*, *Bireme* and *Cochrane Library Plus* databases was performed, with a time scope from 1990 to July 2022. Six randomized clinical trials were included with a total of 29,333 patients who were treated with 80 mg, 10 mg or placebo doses of Atorvastatin where the main outcomes evaluated were Major Cardiovascular Events (MACE), mortality and treatment safety.

Results: In the comparative study between the use of Atorvastatin 80 mg and other therapies, a relative risk (RR) of 0.8 (95%CI 0.69-0.92) was found, representing a 20% reduction in risk (RRR) and a number needed to treat (NNT) of 30-55. In the analysis of adverse effects, an RR of 2.37 (95% CI 0.86-6.53) and a number needed to harm (NNH) of 14-19 were observed. The use of 80 mg atorvastatin is associated with similar adverse events at lower doses.

Conclusions: The use of atorvastatin 80 mg is effective in the secondary prevention of Major Cardiovascular Event (MACE). The drug has adverse events that should be taken into account in secondary prevention.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Centro de Adiestramiento en investigación Clínica. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico la Raza, Hospital de Especialidades, Servicio de Urgencias. Ciudad de México, México

⁴Secretaría de Salud Federal, CENETEC, Departamento de Evaluación Clínica de Insumos para la Salud. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-9282-9531^a, 0000-0002-5967-7222^b, 0000-0002-6678-8115^c, 0000-0002-4877-1678^d, 0000-0002-2959-7643^e, 0009-0001-3649-6795^f

Palabras clave

Atorvastatina
Eficacia
Seguridad
Factores de Riesgo de Enfermedad Cardíaca
Metaanálisis

Keywords

Atorvastatin
Efficacy
Safety
Heart Disease Risk Factors
Meta-Analysis

Fecha de recibido: 04/02/2023

Fecha de aceptado: 01/03/2023

Comunicación con:

Rodolfo Rivas-Ruiz

 rivasrodolfo@gmail.com

 (55) 5627-6900 ext. 11111

Cómo citar este artículo: Villegas-Quintero VE, Rivas-Ruiz R, García-Rivero AA *et al.* Eficacia y seguridad de la atorvastatina en eventos cardiovasculares mayores: metaanálisis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023;61 Supl 3:S407-15. doi: 10.5281/zenodo.8319748



Licencia CC 4.0

Copyright:© 2023 Instituto Mexicano del Seguro Social

Introducción

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de muerte a pesar de los avances en la ciencia y tecnología.^{1,2,3} El uso de las estatinas se recomienda por las principales guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (EC).^{4,5,6} Si bien inicialmente su beneficio se atribuyó a la reducción de la lipoproteína de baja densidad (LDL), se ha demostrado que la acción de las estatinas puede ser debido a un cambio en el perfil de muchos otros lípidos y a la reducción de la proteína C reactiva.^{7,8,9} Por lo anterior, el uso de las estatinas se ha extendido en la práctica clínica.

Entre las estatinas más utilizadas en prevención secundaria se encuentra la atorvastatina a dosis habitual (10, 20 y 40 mg) y a altas dosis (80 mg).^{10,11} Si bien se ha comprobado la eficacia de otras estatinas como la pravastatina, rosuvastatina o lovastatina, la eficacia y perfil de seguridad favorecen el uso de atorvastatina. A pesar del beneficio y extendido empleo de estas, su consumo es controvertido debido a la presencia de efectos adversos, tales como miopatía,¹² disfunción hepática¹³ y diabetes mellitus,¹⁴ entre otros eventos menores como diarrea, náusea o vómito, por lo que se han diseñado ensayos clínicos específicos sin encontrar asociación.¹⁵

En México, un reporte del 2014 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) muestra que en pacientes infartados hasta el 95% egresa con tratamiento de estatinas como tratamiento para prevención secundaria.¹⁶ De acuerdo con los datos proporcionados por la Secretaría de Salud en 2018, se estima que aproximadamente 8 millones de personas recibieron tratamiento médico por dislipidemias. Además, la prevalencia de hipertensión arterial fue del 25.5% y la cardiopatía isquémica se convirtió en la primera causa de muerte entre las enfermedades cardiovasculares, con un total de 97.743 decesos frente a 34.782 causados por enfermedades vasculares cerebrales.¹⁷ Hasta el momento no contamos con revisiones sistemáticas que evalúen la eficacia y seguridad de la atorvastatina a alta dosis en materia de prevención cardiovascular secundaria.

La información generada a partir de los metaanálisis es fundamental para mejorar la toma de decisiones informadas y efectivas en el ámbito de prevención de los MACE y sus efectos adversos asociados al uso de atorvastatina en dosis elevadas, tomando en cuenta las características epidemiológicas de nuestras poblaciones.¹⁸ La adquisición de información precisa y confiable es esencial para la toma de decisiones informadas, y el manejo del infarto agudo de miocardio durante la emergencia por COVID-19 es un ejemplo claro de ello.¹⁹ La evaluación objetiva de dicha informa-

ción es fundamental para alcanzar decisiones acertadas en este aspecto crucial de la atención médica.

Por lo anterior, nuestro objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la atorvastatina de 80 mg en comparación con otras opciones terapéuticas en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores a partir de una revisión sistemática de la literatura.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis.

Tipo de estudios incluidos

Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon el tratamiento con atorvastatina de 80 mg contra otras dosis, placebo u otros tratamientos por lo menos durante 12 meses. Los estudios debieron tener un seguimiento mayor a 6 meses.

Participantes

El estado basal de los pacientes fue de pacientes con historia de enfermedad cardiovascular ya fuera infarto agudo al miocardio y/o evento vascular cerebral.

Maniobra

La maniobra fue el uso de la atorvastatina de 80 mg frente a placebo o todas las dosis de atorvastatina usadas en los ensayos y tratamientos habituales. Cada uno de ellos se comparará por separado.

Desenlace

Los desenlaces primarios fue eventos cardiovasculares mayores (MACE) y eventos adversos, en los que se incluyeron: síntomas musculares, trastornos musculares, disfunción hepática, insuficiencia renal, diabetes y afecciones oculares. Si bien se tomarán las definiciones de los ensayos clínicos, con el fin de hacerlos más homogéneos, para la revisión sistemática se consideran como *evento adverso* las siguientes definiciones:

Los síntomas musculares tomados de los autorreportes de los pacientes incluidos en los estudios, en los cuales se incluyen las mialgias, debilidad o cualquier malestar mus-

cular. Trastornos musculares clínicamente confirmados con aumento en la concentración sérica de la creatina quinasa a > 10 veces el límite superior de lo normal y/o diagnóstico de miopatía o rabdomiólisis.

La *disfunción hepática* fue considerada como el aumento en suero de la concentración de aspartato transaminasa o alanina transaminasa a más de tres veces el límite superior normal.

La *insuficiencia renal* incluyó cualquier disminución de la función renal, la presencia de proteinuria y otros diagnósticos o trastornos renales reportados en el ensayo clínico como patológicos.

La *diabetes* y las *afecciones oculares* fueron tomadas de los diagnósticos o antecedentes médicos de los estudios.

Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda sistemática de la literatura usando las bases de datos electrónicas: *PubMed*, *Cochrane Library Plus* y *Bireme*. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las citas de los principales ensayos clínicos.

Las palabras MeSH usadas para *PubMed* fueron:

((("Atorvastatin"[MeSH Terms] OR ("Atorvastatin"[MeSH Terms] OR "Atorvastatin"[All Fields] OR "atorvastatine"[All Fields] OR "atorvastatin s"[All Fields]) AND "80"[All Fields])) AND "Secondary Prevention"[MeSH Terms] OR ("Cardiovascular Diseases"[MeSH Terms] OR "Heart Disease Risk Factors"[MeSH Terms])) AND "Mortality"[MeSH Terms] AND ("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]).

Las palabras clave para *Cochrane Library Plus* fueron:

Atorvastatin and secondary prevention of cardiovascular events.

Criterios de elegibilidad y selección de los estudios

Una vez identificados los títulos de los artículos candidatos, se procedió a seleccionarlos de forma independiente por RRR y EHR. Las discrepancias fueron discutidas entre los autores.

Se realizó una selección de los estudios incluidos por

pares independientes. La extracción de los datos se realizó únicamente por un investigador y fue cotejado por RRR.

En la recolección de los datos se incluyó el diseño del estudio las características basales y los riesgos de sesgo (ensamble inadecuado, susceptibilidad pronóstica, sesgo de ejecución y sesgo de detección), estas se calificaron como alto riesgo, bajo riesgo y desconocido. Dos investigadores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo (AGR, RRR).

Se analizó la calidad de la evidencia usando RoB2 (*Risk of Bias*),²⁰ para cada uno de los estudios.

Análisis estadístico

Las características basales de los estudios fueron comparadas para evaluar la comparabilidad entre las poblaciones usando diferencias de medias ponderadas e intervalos de confianza del 95% (IC95%) o razones de momios.

Se calcularon los riesgos relativos (RR) con IC95%, todos los análisis individuales fueron realizados por intención a tratar (ITT) y fueron evaluados usando técnicas de meta-análisis. Se calculó el número necesario a tratar (NNT) y el número necesario a dañar (NNH) de los resultados finales.

Heterogeneidad

Se analizó la heterogeneidad de las variables mediante la prueba Q y el uso de I^2 . Cuando la I^2 fue mayor al 50% se consideró como heterogénea. En este análisis se encontró heterogeneidad, por lo que se usaron modelos aleatorios.

Se hicieron análisis estratificados para los distintos grupos de pacientes y para los distintos desenlaces en un análisis de sensibilidad.

Los resultados de las comparaciones directas se graficaron usando *Forestplots* (gráfico de árbol). Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas con una significancia bilateral de $p < 0.05$.

Se usó el programa informático de la colaboración *Cochrane RevMan 5* para realizar los análisis y los gráficos correspondientes.

Resultados

Se identificaron 1980 títulos, de los cuales se seleccionaron 40 títulos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Posterior a la revisión en extenso de los títulos se incluyeron 14 artículos que fueron revisados a texto completo por dos investigadores y se incluyeron en la revisión final (figura 1).

Finalmente se seleccionaron 6 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y se extrajeron las características generales de la población.

Características de los estudios

Se incluyeron 29,333 pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Calidad de los estudios

En general, los ensayos clínicos fueron de excelente calidad, con excepción del estudio GREACE 2002 en el

cual no se reportan las metodologías de aleatorización de los grupos. El resto de los ensayos clínicos fueron de alta calidad según la evaluación de RoB2 (figura 2).

Características del estado basal de los estudios incluidos

Se llevó a cabo una comparación entre el grupo de pacientes tratados con Atorvastatina y otras terapias, considerando las variables: *edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diabetes mellitus, hipertensión arterial y antecedentes de infarto de miocardio*, con el fin de determinar diferencias significativas entre los estudios seleccionados. Los resultados se resumen en el cuadro I.

Una vez que se analizó el estado basal se procedió a realizar las siguientes comparaciones:

Figura 1 Flujograma ilustrando los procedimientos de selección de artículos incluidos en la revisión sistemática utilizando el método PRISMA

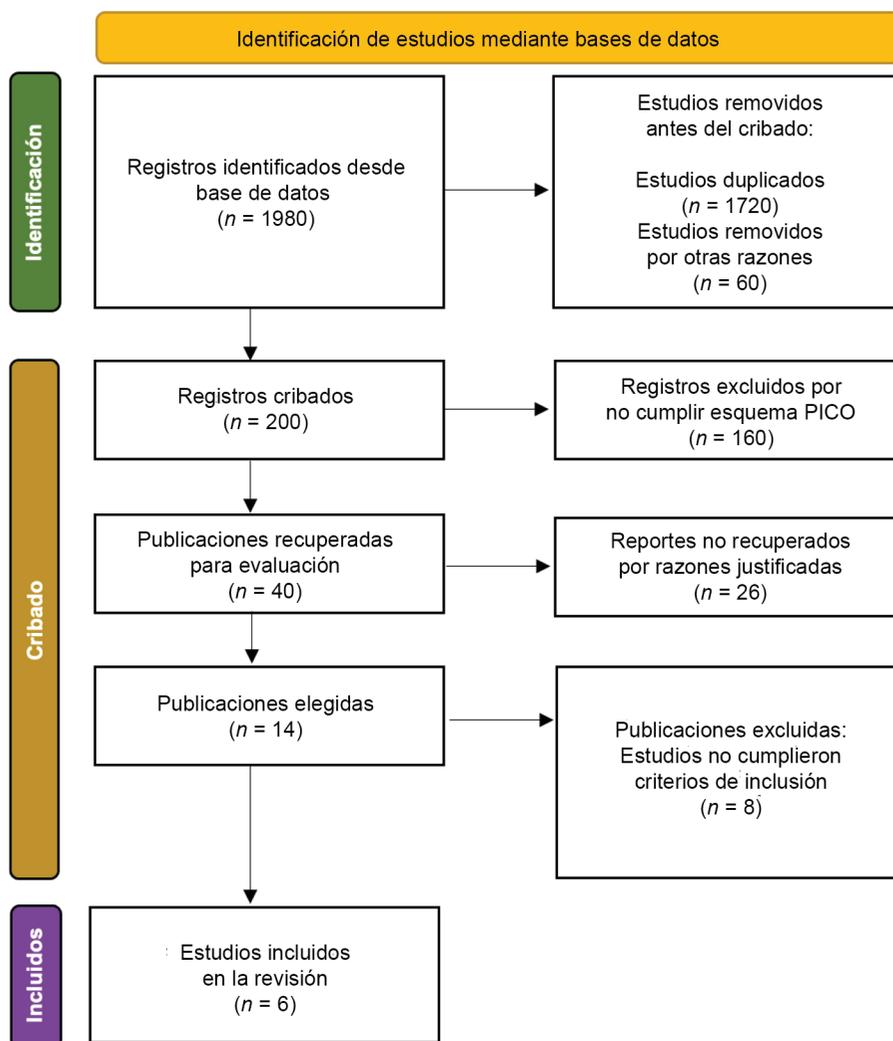


Figura 2 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos mediante la herramienta ROBVIS²¹



Figura

Cuadro I Características basales de los pacientes incluidos

	GREACE 2002 N = 1600		La Rosa 2015 n = 10,001		SPARCL 2006 n = 4731	
	Atorvastatina n = 800	Dosis usual n = 800	Atorvastatina 80 mg n = 4995	Atorvastatina 10 mg n = 5006	Atorvastatina n = 2365	Placebo n = 2366
Edad, Promedio, (DE), años	58 (12)	59 (14)	61.2 (8.8)	60.9 (8.8)	63 (0.2)	62.5 (0.2)
Sexo hombre, No, (%)	624 (78)	632 (79)	4054 (81.2)	4045 (80.8)	1427 (60.3)	1396 (59)
IMC, promedio, (DE), Kg/mt ²	24.2 (0.8)	23.9 (0.6)	28.4 (4.5)	28.6 (4.7)	27.5 (0.1)	27.4 (0.1)
Diabetes Mellitus, No, (%)	161 (20)	152 (19)	748 (15)	753 (15.9)	395 (16.7)	399 (16.9)
Hipertensión Arterial, No, (%)	337 (42)	349 (44)	2692 (53.9)	2721 (54.4)	1476 (62.4)	1452 (61.4)
Hipertensión Arterial, No, (%)	656 (82)	643 (80)	2945 (59)	2888 (57.7)	-	-

DE = Desviación estándar, IMC=Índice de Masa Corporal

*ANOVA

**Chi cuadrada (Pearson)

Continúa en el cuadro de abajo...

...Continúa del cuadro de arriba

	Priti 2017 n = 1027		IDEAL 2005 n = 8888		MIRACL 2001 n = 3086		Valor p
	Atorvastatina 80 mg n = 512	Atorvastatina 10 mg n = 515	Atorvastatina n = 4439	Simvastatina n = 4449	Atorvastatina n = 1538	Placebo n = 1548	
Edad, Promedio, (DE), años	56.64 (10.86)	57.35 (10.44)	61.8 (9.5)	61.6 (9.5)	65 (12)	65 (12)	< 0.001*
Sexo hombre, No, (%)	393 (76.76)	369 (71.65)	3590 (80.9)	3597 (80.8)	992 (64.4)	1020 (65.8)	0.519**
IMC, promedio, (DE), Kg/mt ²	-	-	27.3 (3.9)	27.3 (3.8)	-	-	< 0.001*
Diabetes Mellitus, No, (%)	124 (24.22)	110 (21.36)	532 (12.0)	537 (12.1)	342 (22.2)	373 (24.1)	0.841**
Hipertensión Arterial, No, (%)	193 (37.7)	167 (32.43)	1461 (32.9)	1469 (33.0)	843 (54.8)	846 (54.7)	0.863**
Hipertensión Arterial, No, (%)	12 (2.34)	13 (2.52)	738 (16.6)	756 (17)	382 (24.8)	392 (25.3)	0.425**

DE = Desviación estándar, IMC=Índice de Masa Corporal

*ANOVA

**Chi cuadrada (Pearson)

Tratamiento como prevención secundaria a largo plazo para evitar MACE

Eficacia de la atorvastatina de 80 mg frente a placebo como prevención secundaria con seguimiento a largo plazo (6 años)

Se encontró únicamente un ensayo clínico controlado (SPARCL 2006) en el que se incluyeron 2365 pacientes en el grupo de atorvastatina de 80 mg, de los cuales 334 (14.1%) presentaron algún evento coronario mayor (MACE) frente a 407 (17.2%) del grupo placebo, lo que muestra un RR de 0.82 con un (IC95%: 0.72, 0.94), una RAR de 3.1 % ($p = 0.004$) y un NNT de 33 por 5 años para prevenir un MACE.

Eficacia de la atorvastatina de 80 mg frente a tratamiento habitual como prevención secundaria con seguimiento a largo plazo

Con respecto a la comparación contra el tratamiento habitual, solo se encontró una publicación (GREACE 2002) que incluyó a 1600 pacientes, de los cuales 800 se encontraban en el grupo de atorvastatina de 80 mg, de ellos 93 (11.6%) presentaron algún evento coronario mayor (MACE), frente a 189 (23.6%) del grupo placebo, lo que muestra un RR de 0.39 con un (IC95%: 0.39, 0.62), una RAR de 12% ($p < 0.001$) y un NNT de 9 por 5 años para prevenir un MACE.

Eficacia de la atorvastatina de 80 mg vs atorvastatina 10 mg como prevención secundaria con seguimiento a largo plazo

Con respecto a la comparación contra atorvastatina de 10 mg, se encontraron dos publicaciones, La Rosa (2015) y Priti (2017), que incluyeron a 11,028 pacientes de los cuales 5507 se encontraron en el grupo de atorvastatina de 80 mg, y 479 (8.7%) presentaron algún evento coronario mayor (MACE)

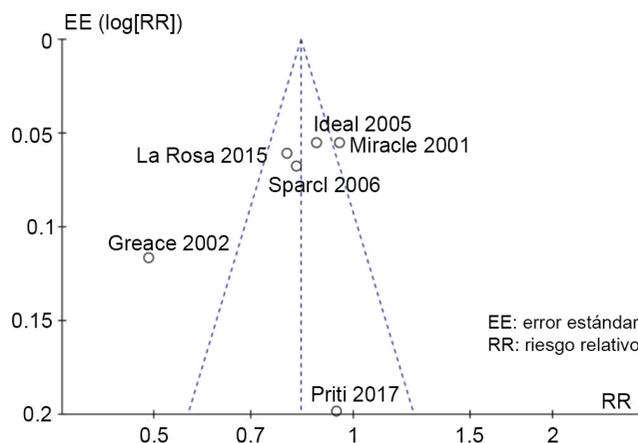
frente a 596 (10.8%) del grupo placebo, lo que muestra un RR de 0.81 con un (IC95%: 0.72, 0.90), una RAR de 12.0.% ($p < 0.001$) y un NNT de 48 por 6 años para prevenir un MACE.

Modelo general

En un análisis comparativo entre los estudios de atorvastatina y otras terapias, se encontró que la dosis alta de atorvastatina tiene un efecto protector en la prevención de eventos cardiovasculares agudos (MACE). En los casos en los que se utilizó atorvastatina, el MACE se presentó en el 12.9% (1889 casos), mientras que en el grupo que recibió otro tratamiento, el MACE se presentó en el 15.49% (2275 casos). Esto equivale a una reducción del 20% en el riesgo (RRR) y una reducción absoluta de riesgo (RAR) de 2.59%. Para prevenir un evento de MACE se requiere tratar a 38 pacientes (IC95% 30-55).

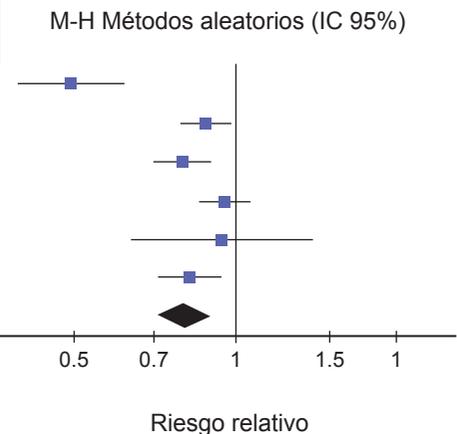
En el *Funnel Plot* (figura 3) de esta comparación encontramos que el estudio GREACE demostró una calidad meto-

Figura 3 Funnel Plot de los estudios incluidos en el metaanálisis



Cuadro II Eficacia de la atorvastatina de 80 mg en la prevención secundaria de MACE

Estudios	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	M-H, Aleatorio, [IC 95%]
GREACE 2002	93	800	189	800	14.2%	0.40 [0.39, 0.62]
IDEAL 2005	533	4439	608	4449	19.0%	0.88 [0.79, 0.98]
La Rosa 2015	434	4995	548	5006	19.2%	0.79 [0.70, 0.89]
MIRACL 2001	450	1538	475	1548	19.7%	0.95 [0.86, 1.06]
Priti 2017	45	512	48	515	8.5%	0.94 [0.64, 1.39]
SPARCL 2006	334	2365	407	2366	18.6%	0.82 [0.71, 0.94]
Total (IC 95%)		14649		14684	100.0%	0.80 [0.69, 0.92]
Eventos totales	1889		2275			



Heterogeneidad: $Tau^2 = 0.02$; $Chi^2 = 28.48$, $df = 5$ ($p < 0.0001$); $I^2 = 82\%$
 Prueba del efecto global: $Z = 3.02$ ($p = 0.002$)

dológica baja, se encuentra fuera del IC95% esperado por el efecto del metaanálisis. Además, los resultados del estudio sugieren sesgo de publicación por no contar con estudios con una menor cantidad de pacientes y efecto contrario.

Análisis de sensibilidad

Debido a la heterogeneidad del estudio de GREACE 2002 se procedió a realizar un análisis de sensibilidad, excluyendo este estudio debido a la pobre calidad metodológica. Se encontraron resultados similares mostrando la estabilidad de los metaanálisis (datos no mostrados).

Eventos adversos

De los seis estudios incluidos, tres reportaron una tasa más alta de eventos adversos en el grupo que recibió atorvastatina de 80 mg. Sin embargo, dos estudios, GREACE (2002) e IDEAL (2005), no mostraron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos. El estudio con mayor riesgo de presentar efectos adversos fue MIRACL 2001. Al realizar el análisis, se encontró una heterogeneidad del 100%, un RR de 2.37 (IC95%: 0.85-6.53), una reducción absoluta de riesgo (RAR) del 6.23% y un número necesario a dañar (NNH) de 16 (IC95%: 13-19). Los eventos adversos reportados incluyeron rabdomiólisis, mialgias y elevación de las enzimas hepáticas. No fueron estadísticamente distintos a los eventos adversos de otros medicamentos o de placebo ($p = 0.09$).

Discusión

Es frecuente encontrar diferencias de resultados en los estudios que responden a una misma pregunta. Ello genera interrogantes sobre qué decisión tomar en el ámbito clínico.

De ahí que en el análisis aislado de varios estudios frecuentemente no se encuentre una respuesta consistente para tomar una decisión.^{22,23,24} Los metaanálisis solventan este inconveniente, representan estudios de información secundaria que combinan y resumen estadísticamente los resultados de diferentes investigaciones primarias a fin de obtener estimaciones combinadas o resumidas representando con mayor veracidad el efecto del fenómeno en la población. En la ciencia médica a este efecto se le llama validez externa o reproducibilidad en otras poblaciones.²⁵

El aporte al conocimiento científico del presente artículo radica en que en nuestro trabajo es el primer metaanálisis sobre el efecto de la administración de atorvastatina a dosis altas en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. En nuestro estudio se encontró un efecto protector de altas dosis (80mg) en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores. Situación que era controversial previamente, ya que había estudios a favor y dos estudios sin asociación significativa (MIRACL, 2001 y Priti, 2017).

Si bien dicha afirmación ya quedaba demostrada en cada ensayo clínico analizado en comparación frente a placebo, era necesario esclarecer la incógnita: si el efecto era positivo en comparación con dosis menores de tratamiento (10 mg). Similares resultados se aprecian en el estudio de Zhi Lui *et al.* en población asiática, quienes demostraron la eficacia de las altas dosis (80 mg) frente a las moderadas (10 mg), previa intervención percutánea, en pacientes con síndrome coronario agudo, demostrándose que usar dosis inferiores a 80 mg aumentó el riesgo de eventos como MACE (RR: 1.71, IC95%: 1.08-2.77, $p = 0.0021$).²⁶ También, Changqing *et al.* con una metodología similar a este estudio evidencian que dosis altas de atorvastatina contribuyen a la reducción de la incidencia de IMA (RR = 0.62, IC95%: 0.49-0.78).²⁷

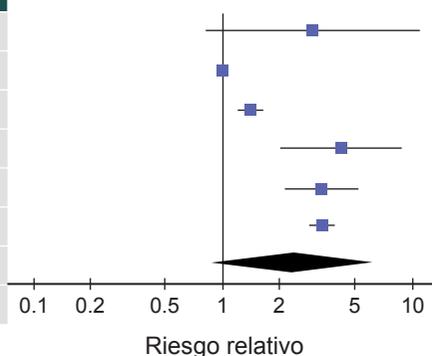
Cuadro III Eventos adversos del uso de la atorvastatina de 80 mg para prevenir MACE

Estudios	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	M-H, Aleatorio, [IC 95%]
GREACE 2002	9	800	3	800	13.7%	3.00 [0.82, 11.04]
IDEAL 2005	4204	4439	4202	4449	17.7%	1.00 [0.99, 1.01]
La Rosa 2015	406	4995	289	5006	17.6%	1.41 [1.22, 1.63]
MIRACL 2001	38	1538	9	1548	16.2%	4.25 [1.06, 8.76]
Priti 2017	79	512	24	515	17.1%	3.31 [2.13, 5.14]
SPARCL 2006	988	2365	295	2366	17.7%	3.35 [2.98, 3.7]
Total (IC 95%)		14649		14684	100.0%	2.37 [0.86, 6.53]
Eventos totales	5724		4822			

Heterogeneidad: Tau2 = 1.51; Chi² = 1472.28, df = 5 ($p < 0.00001$); I² = 100%

Prueba del efecto global: Z = 1.67 ($p = 0.09$)

M-H Métodos aleatorios (IC 95%)



Así, se demuestra la consistencia de los resultados entre las comparaciones, aportando la validez externa necesaria para la emisión de cualquier recomendación. Se comprobó la alta calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis²⁸ mediante el *software* de la Colaboración Cochrane RoB2, exceptuando el ensayo GREACE que tuvo entre sus principales sesgos el no reporte de la secuencia de aleatorización (sesgo de susceptibilidad y ensamble inadecuado) ni las políticas de aleatorización, razón por la cual se hizo necesaria la realización de un análisis de sensibilidad para comprobar la estabilidad de los datos.

Si bien el efecto de reducción de MACE tiene un NNT de 38 pacientes, donde uno se verá beneficiado, ante la alta prevalencia de la enfermedad coronaria esta dosificación alta podría ser parte del arsenal terapéutico. Esto se debe a que, si bien la medicación presentó eventos adversos con un NNH de apenas 16, los eventos adversos no son serios e incluyen la persistencia de los niveles de colesterol, mialgias y, en pocos casos, rabdomiólisis. Estos eventos adversos se presentaron en los primeros 30 días de tratamiento. Es claro que en comparación con otras estatinas la atorvastatina ha demostrado mayor incidencia de eventos adversos y dicha incidencia aumenta según Waters,²⁹ quien demuestra este aumento tanto en elevación de enzimas hepáticas en hasta 3.3% con dosis de 80 mg. Por lo tanto, un facultativo deberá evaluar estos eventos adversos en la primera consulta de seguimiento para tomar una decisión sobre continuar con el tratamiento.

La principal limitante de los metaanálisis es que combinan resultados del análisis bivariado, sin considerar los modelos multivariados, asumiendo que la aleatorización

de los ensayos clínicos es suficiente para garantizar la homogeneidad de los pacientes en el estado basal. En este estudio se compararon los datos del estado basal de los estudios con el fin de garantizar que la población era comparable desde el estado basal. La población de los cuatro estudios no mostró diferencias entre los grupos en el estado basal, lo cual fortalece los resultados encontrados en este estudio y se propone como elemento clave en el diseño metodológico de estos estudios.

Conclusiones

El uso de dosis altas de atorvastatina de 80 mg reduce los eventos coronarios mayores de forma efectiva en los pacientes que requieren de prevención secundaria a presentar enfermedad coronaria aguda de forma segura.

Agradecimientos

A la Dirección Médica de Laboratorios Liomont por el intercambio de información científica que facilitó la revisión de los artículos analizados en este trabajo.

Este trabajo forma parte de los trabajos realizados durante la residencia de VEVQ.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Crea F. How epidemiology can improve the understanding of cardiovascular disease: from mechanisms to treatment. *Eur Heart J*. 2021;42(44):4503-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehab797
2. Vasan RS, Benjamin EJ. The Future of Cardiovascular Epidemiology. *Circulation*. 2016;133(25):2626-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023528
3. Pownall HJ, Gotto AM. Lipids and Cardiovascular Disease: Putting It All Together. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2019; 15(1):5-8. doi: 10.14797/mdcj-15-1-5
4. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022; 328(8):754-71. doi: 10.1001/jama.2022.12138
5. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5
6. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11): e563-95. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678
7. Jayawardana KS, Mundra PA, Giles C, Barlow CK, Nestel PJ, Barnes EH, et al. Changes in plasma lipids predict pravastatin efficacy in secondary prevention. *JCI Insight*. 2019;4(13): e128438-128438. doi: 10.1172/jci.insight.128438
8. Rhee MY, Ahn T, Chang K, Chae SC, Yang TH, Shim WJ, et al. The efficacy and safety of co-administration of fimasartan and rosuvastatin to patients with hypertension and dyslipidemia. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):2. doi: 10.1186/s40360-016-0112-7
9. Hwang SD, Kim K, Kim YJ, Lee SW, Lee JH, Song JH. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99(22):e20061. doi: 10.1097/MD.00000000000020061

10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
11. Meaney E, Vela A, Ramos A, Alemão E, Yin D. Cholesterol goal attainment with lipid lowering drugs. The COMETA Mexico Trial. *Gac Med Mex*. 2004;140(5):493-501. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2004/gm045c.pdf>
12. Agrawal D, Manchanda SC, Sawhney JPS, Kandpal B, Jain R, Mehta A, et al. To study the effect of high dose Atorvastatin 40mg versus 80mg in patients with dyslipidemia. *Indian Heart J*. 2018;70(Suppl 3):S8-12. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.034
13. Perdices EV, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM, et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(4):246-54. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v106n4/original2.pdf>
14. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9753):1658-69. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60310-8
15. Herrett E, Williamson E, Beaumont D, Prowse D, Youssouf N, Brack K, et al. Study protocol for statin web-based investigation of side effects (StatinWISE): a series of randomised controlled N-of-1 trials comparing atorvastatin and placebo in UK primary care. *BMJ Open*. 2017;7(12):e016604. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016604
16. González-Pliego JA, Gutiérrez-Díaz GI, Celis A, Gudiño-Amezcu DA. Registry of non-ST elevation acute coronary syndromes in a tertiary hospital (RESCATA-SEST registry). *Arch Cardiol Mex*. 2014;84(2):92-9. doi: 10.1016/j.acmx.2013.11.006
17. Rivera-Silva G, Martínez-Fernández P, Papacristofilou-Riebeling B. Biobancos cardiovasculares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(4):508-510. doi: 10.24875/RMIMSS.M20000076
18. Moctezuma-Paz A, Vázquez-Rodríguez CF, Benítez-González GA, Solís-Chavez P, Canche-Kauil N, Flores-Legorreta JP et al. Epidemiología en tiempos modernos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(5):358-9. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/4426/4266
19. García-Esquivel MA, Huerta-Liceaga F, Martínez-Garzón LA, Sandoval-Espadas RA, Salame-Khoury L. Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en época de COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 2:S268-281. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/3738/4185
20. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. «Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.» In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). «Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022).» Cochrane, 2022. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
21. McGuinness, LA, Higgins, JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Syn Meth*. 2020;1-7. doi: 10.1002/jrsm.1411
22. Lee YH. An overview of meta-analysis for clinicians. *Korean J Intern Med*. 2018;33(2):277-83. doi: 10.3904/kjim.2016.195
23. Andrade C. Understanding the Basics of Meta-Analysis and How to Read a Forest Plot: As Simple as It Gets. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(5):20f13698. doi: 10.4088/JCP.20f13698
24. Ranstam J, Wagner P. Systematic reviews, meta-analyses, randomized trials, and observational studies. *Acta Orthop*. 2022;93:1-2. doi: 10.1080/17453674.2021.1975398
25. Rivas-Ruiz R, Castelán-Martínez OD, Pérez-Rodríguez M, Palacios-Cruz L, Noyola-Castillo ME, Talavera JO. Investigación clínica XXIII. Del juicio clínico a los metaanálisis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014;52(5):558-65. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745484018>
26. Liu Z, Joerg H, Hao H, Xu J, Hu S, Li B, et al. Efficacy of High-Intensity Atorvastatin for Asian Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Pharmacother*. 2016;50(9):725-33. doi: 10.1177/1060028016654722
27. Lu C, Jia H, Wang Z. High-dose atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with percutaneous coronary intervention. *Oncotarget*. 2017;8(41):70356-65. doi: 10.18632/oncotarget.19701
28. Bezerra CT, Grande AJ, Galvão VK, Santos DHMD, Atallah ÁN, Silva V. Assessment of the strength of recommendation and quality of evidence: GRADE checklist. A descriptive study. *Sao Paulo Med J*. 2022;140(6):829-36. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0043.R1.07042022
29. Waters DD. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):69F-75F. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.06.028