



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Efectividad de las estatinas en la reducción de mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares en pacientes en terapia de reemplazo renal.

Andrés Fernando Gómez Eslava

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia**

2016.

Efectividad de las estatinas en la reducción de mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares en pacientes en terapia de reemplazo renal.

Andrés Fernando Gómez Eslava

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Interna

Director:

Dr. Jorge de Jesús Cantillo Turbay.

Línea de Investigación:

Enfermedad renal crónica.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2016

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la terapia con estatinas sobre el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en adultos en terapia de reemplazo renal.

Metodología: Se realizó la revisión sistemática de la literatura hasta diciembre de 2015 y selección de ensayos clínicos aleatorizados que compararan estatinas contra placebo en enfermos renales crónicos adultos en terapia de reemplazo renal para la prevención de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Desenlace primario: eventos cardiovasculares totales. Desenlaces secundarios mortalidad total, mortalidad no cardiovascular, cardiovascular y por enfermedad cerebrovascular hemorrágica, eventos cardiovasculares no fatales, IAM no fatales, enfermedad cerebrovascular no fatal, isquémica no fatal y hemorrágica no fatal. **Resultados:** Se seleccionaron 4 estudios que incluían 7161 pacientes, 93% estaban en hemodiálisis y 96,5% no recibían estatinas previas a los estudios. Se realizó metanálisis para el estimar en efecto combinado sobre eventos cardiovasculares fatales y no fatales. No hay diferencias estadísticamente significativas de eventos cardiovasculares fatales y no fatales entre los pacientes que reciben placebo o estatinas, con homogeneidad en los resultados y alta a moderada calidad de evidencia para la mayoría de desenlaces. **Conclusiones:** No se recomienda en inicio de terapia con estatinas en pacientes enfermos renales crónicos para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. No se emiten recomendaciones en pacientes en diálisis peritoneal o que reciben estatinas previamente por el bajo número de participantes incluidos en los estudios analizados.

Palabras clave: (Diálisis, estatinas, eventos cardiovasculares, revisión sistemática, metanálisis).

Abstract

Objective: To evaluate the effect of the therapy with estatinas on the risk of cardiovascular fatal and not fatal events in adults in therapy of renal replacement.

Methodology: the systematic review of the literature was realized until December, 2015 and selection of clinical randomized tests that they were comparing estatinas against placebo in renal chronic adult patients in therapy of renal replacement for the prevention of cardiovascular fatal and not fatal events. Primarily outcome: cardiovascular total events. Secondary outcomes: total mortality, non-cardiovascular, cardiovascular and hemorrhagic cerebrovascular disease mortality, non-fatal cardiovascular events, nonfatal MI, nonfatal stroke, nonfatal ischemic and non-fatal hemorrhagic. **Results:** 4 studies involving 7161 patients were selected, 93% were on hemodialysis and 96.5% were not receiving statins prior to studies. Meta-analysis for estimating combined effect on fatal and nonfatal cardiovascular events was performed. No statistically significant differences of fatal and nonfatal cardiovascular events between patients receiving placebo or statin, with homogeneous results and high to moderate quality of evidence for most outcomes.

Conclusions: It is not recommended at initiation of statin therapy in chronic renal patients to reduce the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events. No recommendations are issued in patients on peritoneal dialysis or receiving statins previously by the low number of participants included in the studies analyzed.

Keywords: (Dialysis, statins, cardiovascular events, sitematica review, meta-analyzes).

Contenido

	Pág.
Resumen	V
Lista de figuras	IX
Lista de tablas	XI
Introducción	13
1. Planteamiento del problema y justificación	15
2. Objetivos	17
2.1 Objetivo primario.....	17
2.2 Objetivo secundario	17
3. Metodología	19
3.1 Pregunta de investigación.....	19
3.2 Criterios de inclusión de estudios.	19
3.2.1 Tipo de estudios.....	19
3.2.2 Tipos de intervenciones	20
3.2.3 Tipos de resultados medidos.....	20
3.2.4 Criterios de exclusión de estudios.....	20
3.3 Definición de los desenlaces a evaluar.	20
3.3.1 Desenlace primario:	20
3.3.2 Desenlaces secundarios:	20
3.4 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios.	22
3.4.1 Recolección de datos y selección de los estudios	22
3.4.2 Extracción y manejo de datos.	22
3.5 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.	23
3.6 Medidas de efecto del tratamiento	23
3.7 Manejo de datos ausentes.....	23
3.8 Evaluación de la heterogeneidad.....	24
3.9 Evaluación del sesgo de publicación.	24
3.10 Meta-análisis	24
3.11 Análisis de subgrupos y de heterogeneidad.....	24
3.12 Evaluación de la calidad de la evidencia y resumen de resultados	25
4. Resultados	27
4.1 Resultados de la búsqueda	27
4.2 Estudios incluidos	27
4.2.1 Diseño de los estudios incluidos	28

4.2.2	Participantes de los estudios incluidos.....	28
4.2.3	Intervenciones en los estudios incluidos	28
4.2.4	Evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos	29
4.3	Efecto de las intervenciones.....	30
4.3.1	Efecto de las intervenciones sobre el desenlace primario	30
4.3.2	Efecto de las intervenciones sobre los desenlaces secundarios	33
4.3.3	Efectos sobre el colesterol de LDL.....	36
4.4	Evaluación de la calidad de la evidencia	37
4.4.1	Desenlaces con calidad de evidencia alta.....	37
4.4.2	Desenlaces con calidad de evidencia moderada	37
4.4.3	Desenlaces con calidad de evidencia baja.....	37
4.4.4	Desenlaces con calidad de evidencia muy baja.....	38
5.	Discusión.....	40
5.1	Resumen de los principales resultados	40
5.2	Validez externa de los resultados	42
5.3	Limitaciones	42
5.4	Declaraciones de conflictos de interés	43
6.	Conclusiones	44
A.	Anexo A: Metodología de búsqueda electrónica.....	46
B.	Anexo B: Componentes del formato de extracción de datos.	48
C.	Anexo C: Criterios para evaluación del riesgo de sesgo.....	51
D.	Anexo D: Tablas de resumen de características de estudios seleccionados. ...	54
E.	Anexo E: Evaluación de riesgo de sesgo.....	60
F.	Anexo F: Tabla de resumen de evaluación de la evidencia.....	64
7.	Bibliografía.....	67

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1: Resultados de la búsqueda.	27
Figura 4-2: Riesgo se sesgo.....	29
Figura 4-3: Evaluación de riesgo de sesgo.....	30
Figura 4-4: Diagrama de bosque para eventos cardiovasculares totales.	31
Figura 4-5: Análisis de subgrupos para eventos cardiovasculares totales en pacientes diabéticos.	32
Figura 4-6: Gráfico de bosque para el análisis de sensibilidad por calidad metodológica.	32
Figura 4-7: Mortalidad total.....	34
Figura 4-8: Mortalidad no cardiovascular.....	34
Figura 4-9: Mortalidad cardiovascular.....	34
Figura 4-10: Mortalidad por IAM.	35
Figura 4-11: Mortalidad por enfermedad cerebrovascular total.....	35
Figura 4-12: Mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica.....	35
Figura 4-13: Mortalidad por enfermedad cerebrovascular hemorrágica.....	35
Figura 4-14: Eventos cardiovasculares no fatales	35
Figura 4-15: IAM no fatal	35
Figura 4-16: Enfermedad cerebrovascular no fatal total.	36
Figura 4-17: Enfermedad cerebrovascular isquémica no fatal total.....	36
Figura 4-18: Enfermedad cerebrovascular hemorrágica no fatal total.....	36
Figura 4-19: Efectos sobre el colesterol de LDL.	36
Figura 5-1: Diagrama de bosque para mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica.....	41

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 4-1: Desenlaces secundarios	34
Tabla 4-2: Tabla de resumen de evaluación de calidad de la evidencia.....	38

Introducción

La enfermedad renal crónica tiene una prevalencia mundial estimada entre el 3% al 21%. Los pacientes en terapia de reemplazo renal ya sea hemodiálisis o terapia de reemplazo renal representan un 5% del total de enfermos renales crónicos, convirtiéndose en un problema de salud pública y una enfermedad de alto costo para cualquier sistema de salud (1,2).

Se ha demostrado en diversos estudios como el estudio del corazón de Framingham, NHANES I, NHANES II Y el ARIC, la relación entre aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales con el deterioro de la función renal (1). Así para los pacientes con tasa de filtración glomerular entre 59,9 ml/min y 30 mL/min tienen el doble de mortalidad que la población general y para el grupo con tasa de filtración glomerular entre 29,9 mL/min y 15 mL/min la mortalidad es el triple de la población general (3). Para el grupo de enfermos renales crónicos que se encuentran en terapia de reemplazo renal la mortalidad es aún mayor, encontrándose mortalidades 10 a 20 veces las de la población general, siendo la etiología cardiovascular responsable del 40-50% de las muertes, convirtiéndose así en la principal causa de muerte en este grupo de pacientes (5).

Dentro de las intervenciones farmacológicas evaluadas para la reducción de la mortalidad total, mortalidad y eventos cardiovasculares se encuentran las estatinas o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (6,10). Para el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica que no se encuentran en terapia de reemplazo renal, el uso de estatinas ha mostrado reducción de la mortalidad total del 34%, mortalidad cardiovascular del 31%, eventos cardiovasculares totales del 45% y ataques cerebrovasculares del 34% respectivamente (6).

En el grupo de enfermos renales crónicos en terapia de reemplazo renal el uso de estatinas ha representado un tema de debate, derivado de los resultados divergentes de los estudios realizados al respecto. Debido a la divergencia en los resultados de los estudios al respecto, las sociedades científicas han emitido recomendaciones heterogéneas al respecto, siendo ejemplos representativos las recomendaciones la AHA/ACC y KIDIGO.

Las guías AHA/ACC se abstienen de dar alguna recomendación sobre el uso de estatinas en pacientes en terapia de reemplazo renal (11) y las guías KIDIGO están a favor del uso de las estatinas si el paciente venía recibíéndolas antes de ingresar a la terapia de reemplazo renal y está en contra de su inicio al ingresar al programa de terapia de reemplazo renal (12).

1. Planteamiento del problema y justificación

1.1. Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica constituye uno de los problemas de salud pública tanto por su prevalencia, efectos en la salud del individuo, costos derivados de su atención y la mortalidad asociada (1). Existe una relación inversamente proporcional entre el deterioro de la tasa de filtración glomerular y mortalidad de origen cardiovascular (2, 4), siendo la mortalidad de origen cardiovascular la primera causa de mortalidad en pacientes en terapia de reemplazo renal (2-4). El riesgo de mortalidad de origen cardiovascular en pacientes que se encuentran en terapia de reemplazo renal, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, se estima que puede llegar a ser 10 a 20 veces el de la población general (3, 4). Como parte de las intervenciones farmacológicas utilizadas para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica se han utilizado las estatinas (1).

Para el grupo de pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal la efectividad de las estatinas en la reducción del riesgo de eventos y mortalidad cardiovascular los resultados han sido heterogéneos, mostrando resultados que van desde reducciones del riesgo a efectos neutros sobre el riesgo de eventos cardiovasculares (8-10). Lo cual ha llevado a las diversas sociedades científicas a emitir recomendaciones heterogéneas sobre el uso de las estatinas en este grupo de pacientes (11-13), que van desde recomendar uso, estar en contra de su uso o abstenerse de emitir una recomendación sobre el uso de estatinas en este grupo de pacientes (11-13).

1.2. Justificación de la realización

El grupo de pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal presentan mayores eventos y mortalidad cardiovascular comparada con la población general 10-20 veces mayor (1-4). Los resultados de los estudios observacionales y ensayos clínicos han sido heterogéneos respecto a la efectividad de las estatinas en la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes que se encuentran en terapia de reemplazo renal.

Se hace necesario adelantar una revisión sistemática de la literatura para identificar los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con mayor calidad metodológica disponible donde se evalué el efecto de la terapia con estatinas en pacientes en terapia de reemplazo sobre el riesgo de eventos cardiovasculares, combinar los resultados de estos estudios para emitir medidas de efecto resultantes y poder emitir recomendaciones basadas en la evidencia con mejor calidad metodológica disponible sobre el uso de estos fármacos en este grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular.

2. Objetivos

2.1 Objetivo primario

Evaluar el efecto de la terapia con estatinas sobre el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en adultos en terapia de reemplazo renal.

2.2 Objetivo secundario

Emitir recomendaciones basadas en la evidencia sustentadas en los estudios con mejor calidad metodológica disponible sobre el uso de las estatinas en los pacientes adultos en terapia de reemplazo renal.

3. Metodología

Se realizó revisión sistemática de la literatura y metanálisis de los datos siguiendo las recomendaciones metodológicas y de presentación de resultados de la colaboración Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (13).

3.1 Pregunta de investigación

Para la elaboración de la pregunta de investigación se utilizó la estrategia PICO, estructurándose la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto del uso de estatinas sobre el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en enfermos renales crónicos adultos en terapia de reemplazo renal, cuando son comparadas contra placebo?

3.2 Criterios de inclusión de estudios.

3.2.1 Tipo de estudios

Ensayos clínicos aleatorizados controlados, donde se evalúen los desenlaces primarios y secundarios de la terapia con estatinas comparada con placebo en enfermos renales crónicos mayores de 18 años en diálisis peritoneal hemodiálisis en tiempos de seguimiento mayores a 12 meses y publicados hasta el 31 de Diciembre de 2015.

3.2.2 Tipos de intervenciones

Se incluyeron estudios que comparen estatinas (Atorvastatina o Rosuvastatina o Simvastatina o Pravastatina, Lovastatina o Fluvastatina o Pitavastatina) contra placebo.

3.2.3 Tipos de resultados medidos.

Se incluyeron estudios que evalúen por lo menos alguno de los siguientes desenlaces clínicos y de manera opcional un desenlace bioquímico: Eventos cardiovasculares totales, mortalidad total, mortalidad cardiovascular, mortalidad no cardiovascular, infarto de miocardio fatal y no fatal, enfermedad cerebrovascular fatal y no fatal total, enfermedad cerebrovascular isquémica fatal y no fatal, enfermedad cerebrovascular hemorrágico fatal y no fatal, cambios en la concentración de colesterol LDL, cambios en la concentración de proteína c reactiva.

3.2.4 Criterios de exclusión de estudios.

Estudios que incluyan mujeres en gestación, estudios que incluyan mujeres en periodo de lactancia, ensayos clínicos que solo evalúen desenlaces bioquímicos como cambios en el perfil lipídico o en marcadores inflamatorios y que no evalúen desenlaces clínicos consignados en los desenlaces primarios o secundarios.

3.3 Definición de los desenlaces a evaluar.

3.3.1 Desenlace primario:

- Eventos cardiovasculares totales: Corresponde a la sumatoria de los eventos cardiovasculares totales fatales y no fatales en los enfermos renales crónicos en terapia de reemplazo renal.

3.3.2 Desenlaces secundarios:

- Mortalidad total: Enfermos renales crónicos en terapia de reemplazo renal fallecidos durante el tiempo de seguimientos sin importar la etiología.

-
- Mortalidad cardiovascular total: Corresponde a la sumatoria muertes secundarias a infarto de miocardio, muerte súbita, accidente cerebrovascular, falla cardiaca, disección de aorta u otra causa cardiovascular (según especifique la publicación) y que el fallecimiento sea atribuido a esta causa según el comité de asignación de eventos de los estudios clínicos seleccionados (7-10).
 - Mortalidad no cardiovascular: Corresponde a las muertes atribuidas a etiologías diferentes a la cardiovascular, según los criterios especificados según el comité de asignación de eventos los estudios clínicos seleccionados (7-10).
 - Infarto de miocardio fatal: Fallecidos que cumplen criterios de infarto agudo de miocardio según los criterios especificados por los autores de la publicación y que el fallecimiento sea atribuido a esta causa según el comité de asignación de eventos de los estudios clínicos (7-10).
 - Eventos cardiovasculares no fatales totales: Sumatoria de los infartos de miocardio no fatales y de la enfermedad cerebrovascular no fatal total.
 - Infarto de miocardio no fatal: Enfermos renales crónicos en terapia de reemplazo renal que cumplen criterios de infarto agudo y que no mueren durante el tiempo de seguimiento respectivo, según los criterios especificados según el comité de asignación de eventos de los estudios clínicos seleccionados (7-10).
 - Enfermedad cerebrovascular fatal total: Corresponde a la sumatoria de enfermos renales crónicos en terapia de reemplazo renal que cumplen criterios de ataque cerebrovascular isquémico, ataque isquémico transitorio o ataque cerebrovascular hemorrágico, según los criterios especificados según el comité de asignación de eventos de los estudios clínicos seleccionados (7-10).
 - Enfermedad cerebrovascular no fatal total: Corresponde a la sumatoria de enfermos renales crónicos en terapia de reemplazo renal que cumplen criterios de ataque cerebrovascular isquémico, ataque isquémico transitorio o ataque cerebrovascular hemorrágico, según los criterios especificados según el comité de asignación de eventos los estudios clínicos seleccionado (7-10).

- Enfermedad cerebrovascular hemorrágico fatal y no fatal: Corresponde a los enfermos renales crónicos en terapia de reemplazo renal que cumplen criterios de ataque cerebrovascular hemorrágico fatal y no fatal, según los criterios especificados según el comité de asignación de eventos de los estudios clínicos seleccionado (7-10).
- Cambio en la concentración de colesterol LDL: media del cambio en los valores de colesterol LDL en mg/dL durante el tiempo de seguimiento.

3.4 Métodos de búsqueda para identificación de los estudios.

Se realizó la búsqueda en bases de datos electrónicas Medline (vía Pubmed), OVID, EMBASE y LILACS, utilizando terminología controlada (MeSH, DeCS o Emtree dependiendo la base de datos) y términos libres, así como acrónimos y truncadores para tener en cuenta las variaciones en la escritura, publicados hasta el 31 de Diciembre de 2015. En el anexo A se describe las estrategias y términos de búsqueda utilizados.

3.4.1 Recolección de datos y selección de los estudios

Los resultados de la búsqueda en las bases de datos se entregaron en forma de reporte en formato electrónico en archivo Excel que contiene el nombre de los autores, el nombre del artículo, la revista y el resumen del artículo, con los resultados de la búsqueda primaria organizados en el formato antes mencionado, se revisaron los títulos y resúmenes de los mismos por el investigador, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios.

3.4.2 Extracción y manejo de datos.

Una vez seleccionados los estudios a incluir en la revisión, se extrajo la información y se registró en un formato electrónico de Microsoft Excel. El formato de extracción se compone de tres hojas de datos, como se detalla en el anexo B.

3.5 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Se realizó evaluación del riesgo de sesgos para cada uno de los estudios seleccionados utilizando la herramienta recomendada por la colaboración Cochrane (13). La cual se basa en la evaluación de seis dominios a saber: Secuencia de aleatorización, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores de los resultados, datos de resultados incompletos y notificación selectiva de resultados. Cada dominio tendrá la posibilidad de ser puntuada como alto, bajo o riesgo de sesgo poco claro, según los criterios consignados en el anexo C.

3.6 Medidas de efecto del tratamiento

Para los desenlaces dicotómicos se calculó un riesgo relativo (RR) para comparar la ocurrencia de los desenlaces entre las estatinas y placebo, se estimaran los intervalos de confianza del 95% y se tendrá en cuenta un valor de p estadísticamente significativo si este es menor a 0.05. Para los desenlaces continuos se utilizara la diferencia de medias con la estimación del intervalo de confianza del 95% si las medidas están reportadas en la misma escala o la diferencia de medias estandarizada con estimación del intervalo de confianza del 95% si las medidas son reportadas en escalas diferentes.

Se utilizó para los cálculos y estimaciones anteriores la versión 5,3 de la aplicación Review Manager de la colaboración Cochrane.

3.7 Manejo de datos ausentes

En caso de encontrar valores perdidos se contactara a los autores de los artículos con el fin de solicitar la información faltante. Si no fuese posible conseguir la información se realizara un análisis de sensibilidad para medir el impacto de los datos perdidos en los resultados.

3.8 Evaluación de la heterogeneidad

Se midió la heterogeneidad estadística utilizando la estadística (I^2), considerando heterogeneidad significativa un valor del I^2 mayor a 40 %. Se utilizara para su cálculo la versión 5,3 de la aplicación Review Manager de la colaboración Cochrane (13).

3.9 Evaluación del sesgo de publicación.

Se evaluara la posibilidad de existencia del sesgo de publicación mediante un gráfico de embudo y una prueba de Egger en caso de que se incluyan resultados de más de 10 ensayos clínicos para un desenlace, ya que según las recomendaciones de la colaboración Cochrane estas pruebas solo tienen rendimiento demostrado para la detección de heterogeneidad cuando se incluyen más de 10 estudios (13). Se considerara resultado positivo la prueba de Egger una $P > 0,1$. En caso de documentarse asimetría se seguirán las recomendaciones de la colaboración Cochrane para evaluar la etiología de la asimetría (13).

3.10 Meta-análisis

Se intentara combinar los resultados de los estudios para aumentar la potencia de los hallazgos, para esto se planea realizar un meta-análisis de efectos fijos o efectos aleatorios dependiendo del nivel de heterogeneidad encontrado para cada una de las variables clínicas definidas, según el valor del estadístico I^2 .

Se utilizara un meta-análisis de efectos aleatorios cuando el valor I^2 es ≥ 40 % y de efectos fijos cuando el valor de I^2 es $< 40\%$.

La medida de resumen del meta-análisis de efectos aleatorios será tratada como el rango promedio de todos los efectos de tratamiento posible.

3.11 Análisis de subgrupos y de heterogeneidad

Se realizara análisis de subgrupos para evaluar los efectos sobre la variable compuesta primaria según historia de diabetes mellitus, eventos cardiovasculares previos al ingreso al estudio y fumadores.

En caso de documentar heterogeneidad significativa, se realizara análisis de sensibilidad según calidad de los estudios o análisis por subgrupos.

3.12 Evaluación de la calidad de la evidencia y resumen de resultados

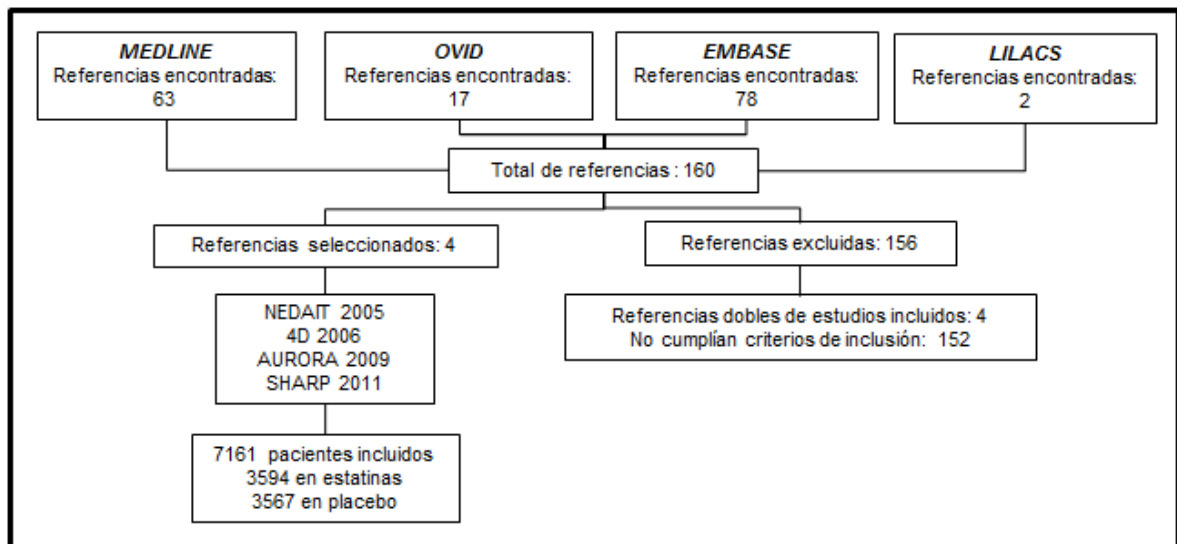
Se evaluara la calidad de la evidencia de los estudios seleccionados y analizados para cada uno de los desenlaces, tanto primarios como secundarios mediante la metodología GRADE (14). Dicha metodología tiene en cuenta 4 dominios para la evaluación de la calidad de la evidencia: riesgo de sesgo, la inconsistencia de los resultados, la ausencia de evidencia directa y la imprecisión. Se puntuara la calidad de la evidencia para cada uno de los desenlaces evaluados en alta, moderada, baja y muy baja. Para realizar esta evaluación se utilizara el software GRADEproGDT(14). Los resultados se mostraran en forma de tablas de resumen de evidencia.

4. Resultados

4.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda identificó 63 referencias en MEDLINE, 17 referencias en OVID, 78 referencias en EMBASE y 2 referencias en LILAC para un total de 160 reportes, luego de la revisión de criterios de inclusión y exclusión se excluyeron 156 reportes y se seleccionaron 4 estudios. Los 4 estudios seleccionados incluyen 7161 pacientes, 3594 asignados a terapia con estatinas y 3567 a placebo. El proceso y los resultados se resumen en la figura 4-1.

Figura 4-1: Resultados de la búsqueda.



4.2 Estudios incluidos

Se identificaron 4 estudios que cumplían los criterios de inclusión: NDAIT 2005 (Low-dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: A randomized, controlled

endpoint study)(10), SHARP 2011 (The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease)(9), 4D 2006 (Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis) (7) Y AURORA 2009 (Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis) (8). En el anexo D se resumen las características principales de los estudios incluidos.

4.2.1 Diseño de los estudios incluidos

Los 4 estudios son ensayos clínicos aleatorizados donde se compara estatinas contra placebo, los estudios SHARP, 4D y AURORA (7-9) tienen diseños triple ciego y el estudio restante tiene diseño simple ciego.

4.2.2 Participantes de los estudios incluidos

Los 4 ensayos clínicos (7-10), reunían 7161 pacientes en diálisis, 3589 asignados a estatinas y 3559 asignados a placebo. 6652 pacientes recibían hemodiálisis como modalidad de terapia de reemplazo renal que representan el 93% de la población incluida y 509 recibían diálisis peritoneal, que representan tan solo el 7% de la población incluida. De los incluidos 1794 (25,2%) pacientes tenían historia de eventos cardiovasculares previos, 896 estaban asignados a terapia con estatinas y 898 a placebo. De los pacientes con eventos cardiovasculares previos, 531 pacientes habían tenido IAM previo al ingreso al estudio, 274 asignados a estatinas y 257 a placebo. Se incluyeron 2701 (37,92%) pacientes diabéticos, 1370 asignados a estatinas y 1331 a placebo. De los 7161 pacientes incluidos en los estudios seleccionados solo 274(3,5%) pacientes habían recibido previamente estatinas y 6913 (96,5%) pacientes no había recibido estatinas previo al inicio al estudio. En el anexo D se resumen las características de las poblaciones incluidas.

4.2.3 Intervenciones en los estudios incluidos

En los cuatro estudios seleccionados se comparaba placebo con estatinas, para los estudios 4D y NEDAIT(7,10) se utilizó Atorvastatina a dosis de 20 mg cada día y 10 mg cada día respectivamente, en el estudio AURORA (8), se utilizó Rosuvastatina 10 mg

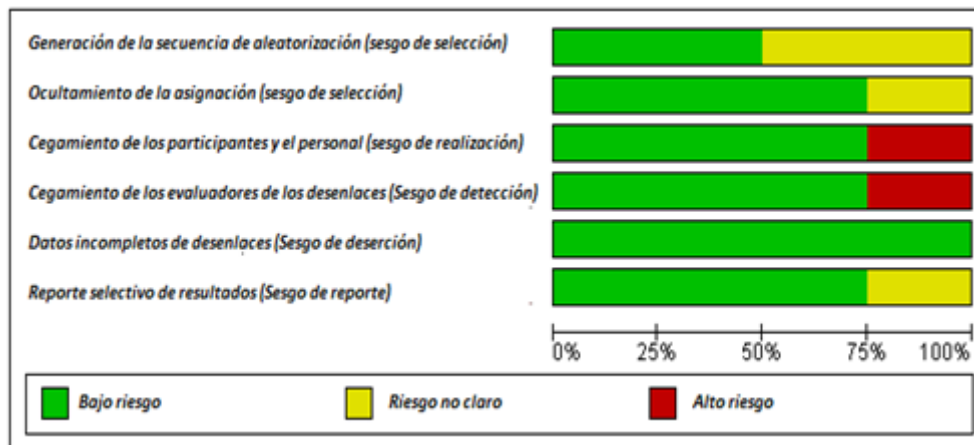
cada día y en estudio SHARP (9) se utilizó simvastatina 20 mg cada día + ezetimiba 10 mg cada día.

La duración media de seguimiento en cada una de las intervenciones para los estudios 4D, AURORA, SHARP y NEDAIT (7-10) fueron respectivamente 3,9 años, 3,2 años, 4,9 años y 2,8 años.

4.2.4 Evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos

La evaluación de riesgo de sesgos se resume en la figura 4-2 y la figura 4-3. La justificación para la asignación a una determinada categoría de riesgo de sesgo en los seis tipos de sesgo en cada estudio se especifican en el anexo E.

Figura 4-2: Riesgo de sesgo



El riesgo de sesgo fue bajo para la mayoría de estudios incluidos. La generación de la secuencia de aleatorización fue reportada de manera clara en 2(50%) estudios y no fue clara en 2(50%) de los estudios. El ocultamiento de la asignación se realizó de manera adecuada en 3 (75%) de los estudios y no se realizó 1 (25%) estudio. El cegamiento de los participantes y el personal se realizó en el 75% de los casos. El cegamiento de los evaluadores se realizó de manera adecuada en 3 (75%) estudios y no se realizó en 1(25%) estudio. Los datos de los desenlaces se reportaron completos en los 4 (100%) estudios. Existió reporte de todos los resultados a evaluar en 3(75%) estudios y no claro en 1(24%) estudio. Como se muestra en la figura 2-3, para los estudios 4D y SHARP (7,9), evaluaron con bajo riesgo de sesgo en los 6 tipos de sesgo evaluados. El estudio AURORA (8) se evaluó con riesgo de sesgo de selección no claro y bajo riesgo en los 4

tipos de sesgo restantes (sesgo de realización, detección, realización y reporte). El estudio NEDAIT(10) es el estudio con mayor riesgo de sesgo de los 4 estudios evaluados, con alto riesgo de sesgo de realización y evaluación, riesgo de sesgo no claro de selección y reporte. Teniendo en cuenta estos hallazgos se puede definir la estimación del efecto de la intervención para el desenlace primario y secundarios la información proviene en su mayoría de estudios donde predomina el bajo riesgo de sesgo sobre las otras dos categorías.

Figura 4-3: Evaluación de riesgo de sesgo

	<i>Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)</i>	<i>Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)</i>	<i>Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)</i>	<i>Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces (Sesgo de detección)</i>	<i>Datos incompletos de desenlaces (Sesgo de deserción)</i>	<i>Reporte selectivo de resultados (Sesgo de reporte)</i>
4D 2006	+	+	+	+	+	+
AURORA 2009	?	?	+	+	+	+
NEDAIT 2005	?	+	-	-	+	?
SHARP 2011	+	+	+	+	+	+

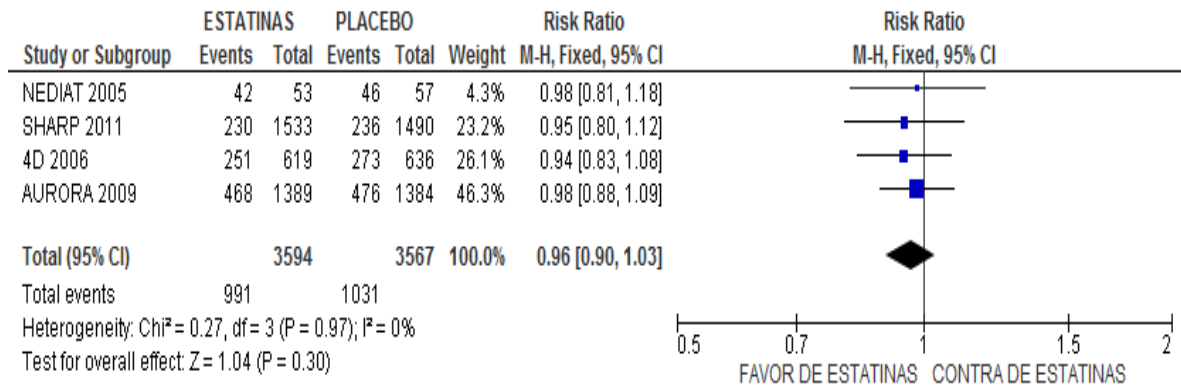
4.3 Efecto de las intervenciones

4.3.1 Efecto de las intervenciones sobre el desenlace primario

Al combinar los resultados de los 4 ensayos (7-10) utilizando modelo de efectos fijos se encontró que no había diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de

eventos cardiovasculares totales en los grupos asignados a estatina o placebo, con un RR de 0,96 IC 95% (0,90-1,03) y homogeneidad en los resultados con un $I^2 = 0\%$., estos hallazgos se resumen en la figura 4-4.

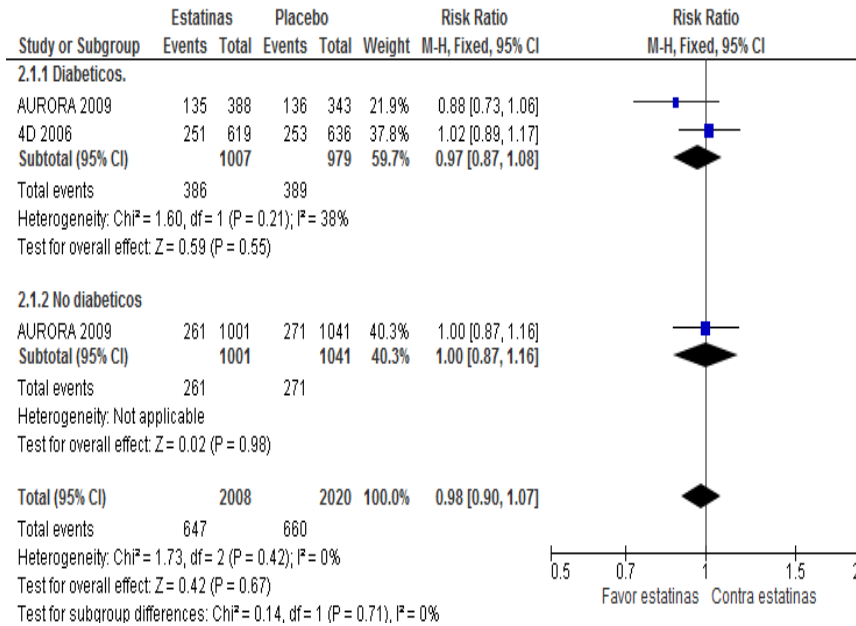
Figura 4-4: Diagrama de bosque para eventos cardiovasculares totales.



Similares hallazgos a los anteriores respecto a la incidencia de eventos cardiovasculares totales entre los dos grupos en el análisis de subgrupos:

- En pacientes diabéticos un RR de 0,97 con IC 95%(0,87-1,08), sin heterogeneidad significativa en los resultados con $I^2 = 38\%$, como se detalla en la figura 4-5.
- En pacientes fumadores no se realizó metanálisis debido a que este análisis solo se realizó en un estudio de los 4 seleccionados. En este estudio se reporta que para este subgrupo de pacientes tampoco hay diferencias estadísticamente significativas (RR de 0,91 con IC 95%(0,87-1,09)).
- En pacientes con historia de eventos cardiovasculares previos, no se realizó metanálisis debido a que este análisis solo se realizó en un estudio de los 4 seleccionados. En este estudio se reporta que para este subgrupo de pacientes tampoco hay diferencias estadísticamente significativas (RR de 0,92 con IC 95%(0,71-1,16))

Figura 4-5: Análisis de subgrupos para eventos cardiovasculares totales en pacientes diabéticos.



Al realizar análisis de sensibilidad excluyendo del análisis los resultados del estudio con menor calidad metodológica, el estudio NEDAIT(10), tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares totales, con un RR de 0,97 con IC 95% (0,86-1,09), p=0.31 y homogeneidad en los resultados con I² = 0% como se detalla en la figura 4-6.

Figura 4-6: Gráfico de bosque para el análisis de sensibilidad por calidad metodológica.



4.3.2 Efecto de las intervenciones sobre los desenlaces secundarios

El efecto de las intervenciones sobre los desenlaces secundarios solo se analizaron específicamente en dos de los cuatro estudios seleccionados, los estudios 4D y AURORA (7-8), los dos estudios incluyeron 4028 pacientes, 2008 pacientes asignados a estatinas y 2020 asignados a placebo y los resultados se muestran en la tabla 4-1 y en las figuras 4-7 a la 4-18. Los análisis, los cuales se describen a continuación:

- En los desenlaces de mortalidad total, mortalidad no cardiovascular, mortalidad cardiovascular, mortalidad por enfermedad cerebrovascular hemorrágica, eventos cardiovasculares no fatales, IAM no fatales, enfermedad cerebrovascular no fatal total, enfermedad cerebrovascular isquémica no fatal y enfermedad cerebrovascular hemorrágica no fatal, no hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos asignados a estatinas o placebo con homogeneidad en los resultados ($I^2 = 0\%$).
- Para la mortalidad por IAM tampoco no hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos asignados a placebo o estatinas sin heterogeneidad en los resultados ($I^2 = 16\%$).
- Para los desenlaces de mortalidad por enfermedad cerebrovascular total e isquémica se identificó heterogeneidad significativa en los resultados ($I^2 > 40\%$), siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane para el manejo de la heterogeneidad se había planteado en el protocolo la realización de análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad según calidad metodológica de los estudios o realizar metanálisis con modelo de efectos aleatorios de no ser posibles los anteriores. Teniendo en cuenta que solo dos de los estudios seleccionados analizaban este desenlace, la realización de análisis de sensibilidad no es posible y ni análisis de subgrupos, por lo cual se realizó metanálisis por efectos aleatorios para realizar una aproximación del efecto para este desenlace. El metanálisis de efectos aleatorios no encontró diferencias estadísticamente significativas para estos desenlaces, como se muestra en la figura 4-11 y 4-12.

Tabla 4-1: Desenlaces secundarios

Desenlace	RR	IC del 95%.	I ²
Mortalidad total	0.96	(0.90-1.02)	0%
Mortalidad no cardiovascular	0.94	(0.84-1.05)	0%
Mortalidad cardiovascular	0.98	(0.88-1.09)	0%
Mortalidad por enfermedad cerebrovascular hemorrágica	1.03	(0.55-1.91)	0%
Eventos cardiovasculares no fatales	0.95	(0.81-1.11)	0%
IAM no fatales	0.87	(0.71-1.07)	0%
Enfermedad cerebrovascular no fatal total	1.13	(0.83-1.52)	0%
Enfermedad cerebrovascular isquémica no fatal	1.13	(0.82-1.55)	0%
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica no fatal	1.12	(0.45-2.74)	0%
Mortalidad por IAM	0.94	(0.79-1.11)	16%
Mortalidad por enfermedad cerebrovascular total	1.47	(0.78-2.78)	62%
Mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica	1.77	(0.64-4.90)	77%

Figura 4-7: Mortalidad total

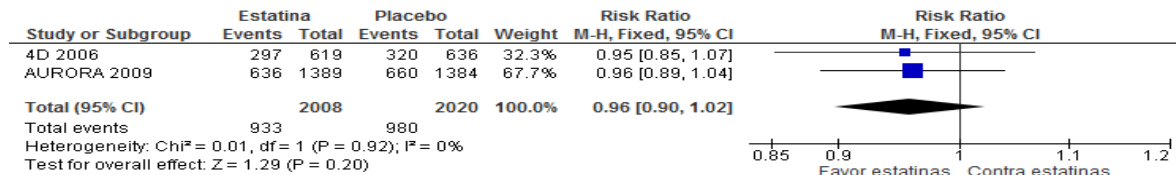


Figura 4-8: Mortalidad no cardiovascular

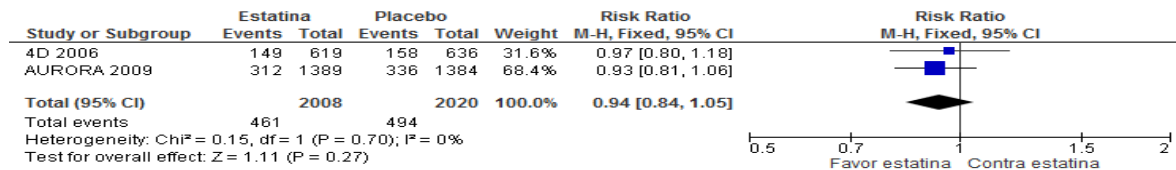


Figura 4-9: Mortalidad cardiovascular

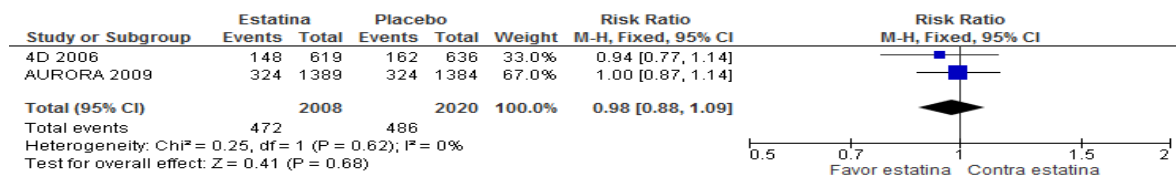


Figura 4-10: Mortalidad por IAM.

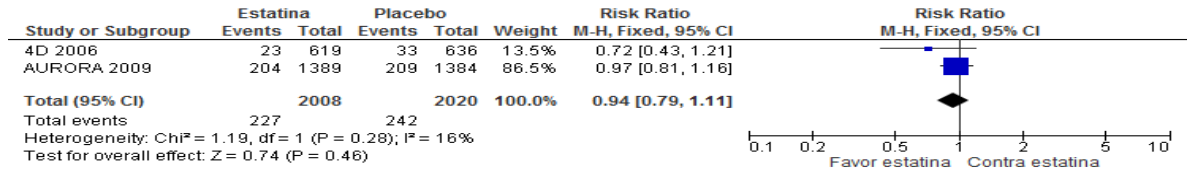


Figura 4-11: Mortalidad por enfermedad cerebrovascular total

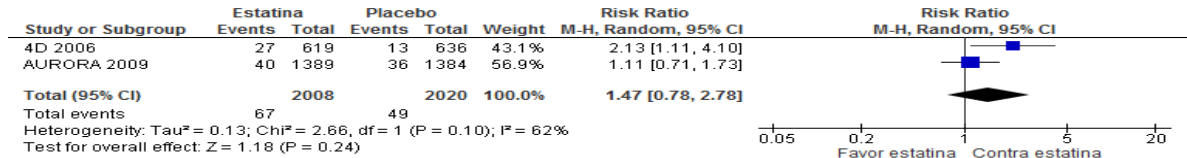


Figura 4-12: Mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica

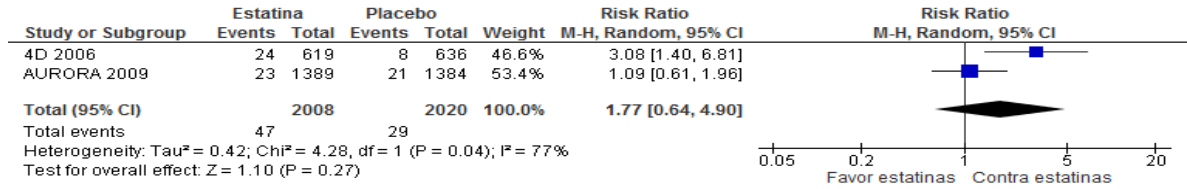


Figura 4-13: Mortalidad por enfermedad cerebrovascular hemorrágica

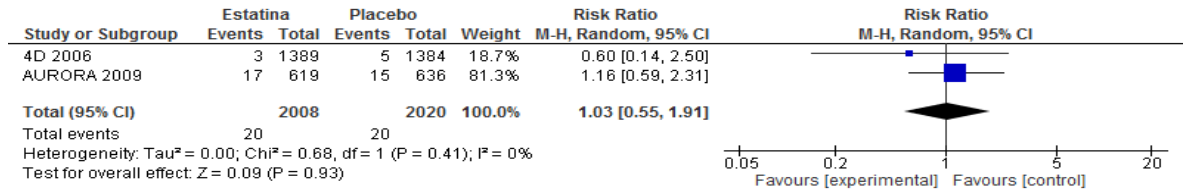


Figura 4-14: Eventos cardiovasculares no fatales

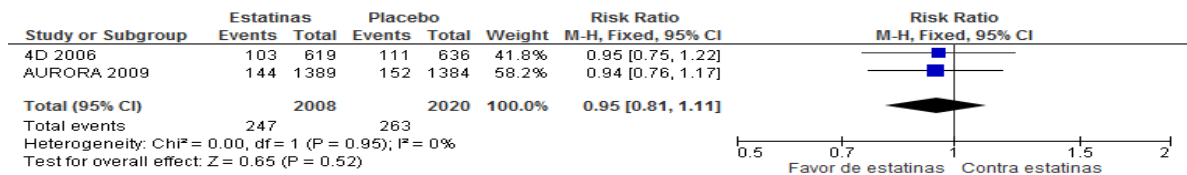


Figura 4-15: IAM no fatal

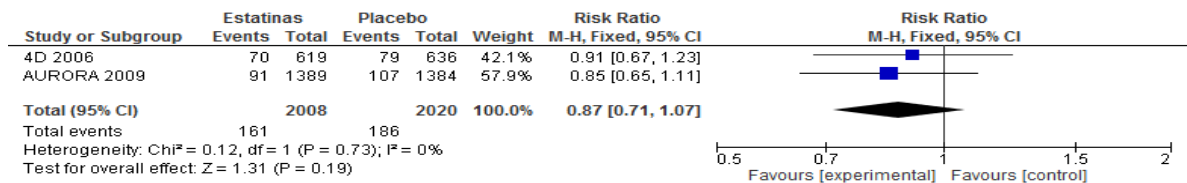


Figura 4-16: Enfermedad cerebrovascular no fatal total.

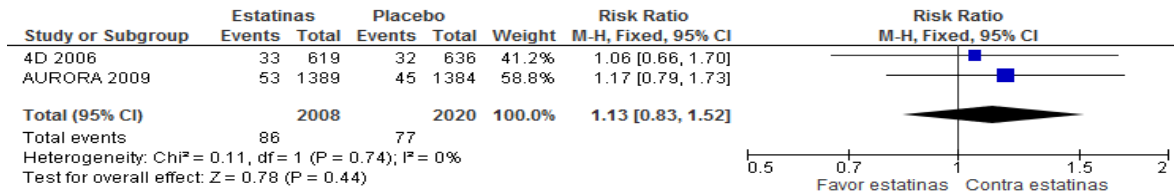


Figura 4-17: Enfermedad cerebrovascular isquémica no fatal total.

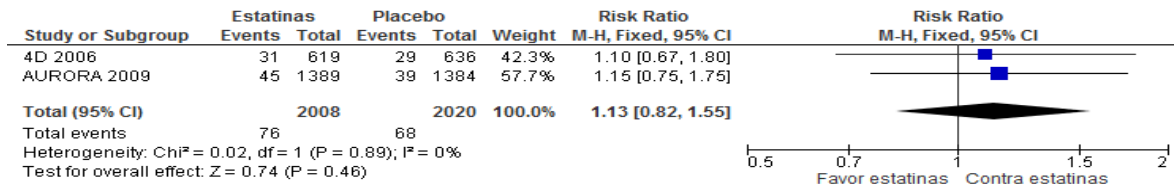


Figura 4-18: Enfermedad cerebrovascular hemorrágica no fatal total.

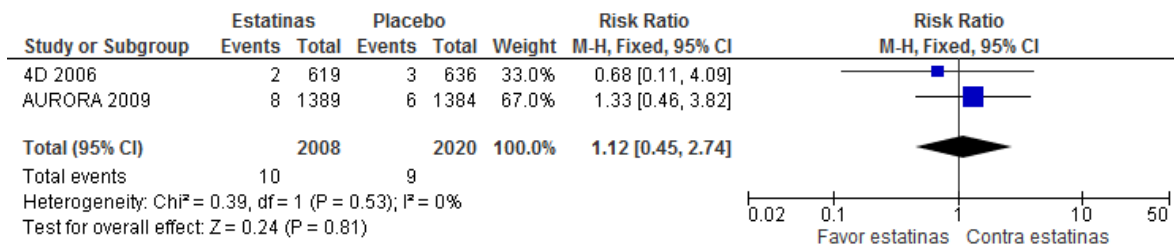
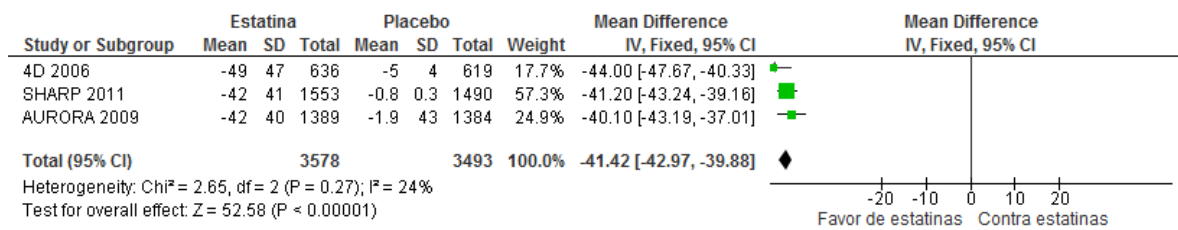


Figura 4-19: Efectos sobre el colesterol de LDL.



4.3.3 Efectos sobre el colesterol de LDL

Se incluyeron 3 estudios que reportan en la misma escala el cambio del colesterol LDL, como se resume en la figura 4-19. En estos estudios se reporta el cambio en el colesterol LDL como la diferencia de medias y la desviación estandar a través del periodo de seguimiento, al realizar el metanálisis de los resultados se evidencio la reducción estadísticamente significativa de la concentración de colesterol LDL con una diferencia de

medias (DM) de -41.2 (-42.97 a -39,8) y $p < 0.001$, con una heterogeneidad moderada en los resultados con un $I^2=42\%$.

4.4 Evaluación de la calidad de la evidencia

Luego de aplicar la metodología GRADE (14) a través de la herramienta GRADEPRO para cada uno de los desenlaces a primarios y secundarios se obtuvo la evaluación de calidad de la evidencia para cada desenlace como se detalla en la tabla 4-2 y en el anexo F se llegó a los siguientes resultados:

4.4.1 Desenlaces con calidad de evidencia alta

Para los desenlaces de eventos cardiovasculares totales, mortalidad total, mortalidad no cardiovascular, mortalidad cardiovascular, mortalidad por IAM y eventos cardiovasculares totales no fatales, con calidad alta de evidencia no hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes asignados a estatinas o placebo para estos desenlaces.

4.4.2 Desenlaces con calidad de evidencia moderada

Para los desenlaces de enfermedad cerebrovascular fatal isquémica e IAM no fatal la ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre los grupos asignados a placebo o estatinas, está sustentada en evidencia de calidad moderada, la disminución en la calidad de la evidencia derivó de riesgo de imprecisión en los resultados debido a que el límite superior del intervalo de confianza pasa el RR de 1.25 según las recomendaciones de la metodología GRADE (14).

4.4.3 Desenlaces con calidad de evidencia baja

Para los desenlaces de enfermedad cerebrovascular hemorrágica (fatal y no fatal) y enfermedad cerebrovascular no fatal total la ausencia de diferencia estadísticamente significativa entre los grupos asignados a placebo o estatinas está sustentada en evidencia de baja calidad debido al riesgo serio de imprecisión.

4.4.4 Desenlaces con calidad de evidencia muy baja

Para los desenlaces de mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica y total la usencia de diferencia estadísticamente significativa está sustentada en evidencia de muy baja calidad debido al riesgo serio de imprecisión y de inconsistencia.

Tabla 4-2: Tabla de resumen de evaluación de calidad de la evidencia.

Desenlace	RR (IC 95%)	Calidad de la evidencia (GRADE)
<i>Eventos cardiovasculares totales</i>	RR 0.96 (0.90 a 1.03)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>Mortalidad total</i>	RR 0.96 (0.90 a 1.02)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>Eventos cardiovasculares no fatales totales</i>	RR 0.95 (0.81 a 1.11)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>Mortalidad no cardiovascular</i>	RR 0.94 (0.84 a 1.05)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>Mortalidad cardiovascular</i>	RR 0.98 (0.88 a 1.09)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>Mortalidad por IAM</i>	RR 0.92 (0.74 a 1.16)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<i>IAM no fatal</i>	RR 0.87 (0.71 a 1.07)	⊕⊕⊕○ MODERADO
<i>Enfermedad cerebrovascular fatal isquémica</i>	RR 1.13 (0.82 a 1.55)	⊕⊕⊕○ MODERADO
<i>Mortalidad por enfermedad cerebrovascular hemorrágica</i>	RR 1.03 (0.55 a 1.91)	⊕⊕○○ BAJA
<i>Enfermedad cerebrovascular hemorrágica no fatal</i>	RR 1.12 (0.45 a 2.74)	⊕⊕○○ BAJA
<i>Enfermedad cerebrovascular no fatal total</i>	RR 1.13 (0.83 a 1.52)	⊕⊕○○ BAJA

Desenlace	RR (IC 95%)	Calidad de la evidencia (GRADE)
<i>Mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica</i>	RR 1.77 (0.64 a 4.90)	⊕○○○ MUY BAJA
<i>Mortalidad por enfermedad cerebrovascular total</i>	RR 1.47 (0.78 a 2.78)	⊕○○○ MUY BAJA

5. Discusión

5.1 Resumen de los principales resultados

Para esta revisión sistemática y metanálisis se seleccionaron 4 ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo quien incluían 7161 pacientes que analizaban el desenlace primario (7-10), de los cuales 2 ensayos analizaban los desenlaces secundarios en 4028 pacientes (7,8). Posterior al cálculo de la medida combinada del efecto a través de metanálisis por efectos fijos se evidencio que para el desenlace principal de eventos cardiovasculares totales y para la mayoría de los desenlaces secundarios (Mortalidad total, mortalidad no cardiovascular, mortalidad cardiovascular, mortalidad por enfermedad cerebrovascular hemorrágica, eventos cardiovasculares no fatales, IAM no fatales y enfermedad cerebrovascular no fatal isquémica) no hay diferencia estadísticamente significativa en los pacientes asignados a terapia con estatina o placebo, con homogeneidad en los resultados y alta a moderada calidad de evidencia.

Para el desenlace primario no hay diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes diabéticos o luego del análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de menor calidad metodológica.

Para los restantes desenlaces secundarios se obtuvieron dos tipos de comportamientos:

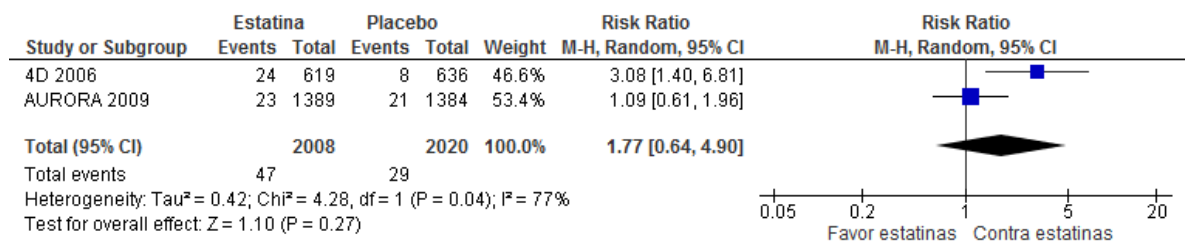
En el primer grupo se encuentran los desenlaces de enfermedad cerebrovascular hemorrágica (fatal y no fatal) y enfermedad cerebrovascular no fatal total, tampoco hay diferencias estadísticamente significativas, con homogeneidad en los resultados, pero la calidad de la evidencia fue evaluada como de baja calidad debido al riesgo de imprecisión,

ya que los límites superiores de los intervalos de confianza del 95% incluyen un RR probable de 0,85 o 1,25 y el número de eventos totales para cada desenlace es menor de 300 eventos pero mayor de 100 eventos.

En el segundo grupo se encuentran los desenlaces de mortalidad por enfermedad cerebrovascular total e isquémica, se identificó heterogeneidad significativa en los resultados con $I^2 > 40\%$, para su análisis desafortunadamente no fue posible la realización de análisis de subgrupos y de sensibilidad como se describe en la sección de resultados, se optó por estimar la magnitud del efecto a través de metanálisis de efectos aleatorios, dicho metanálisis estima que no hay diferencias estadísticamente significativas para estos dos desenlaces y la evaluación de la calidad de la evidencia se le otorgó categoría de muy baja calidad debido al riesgo de inconsistencia de los resultados e imprecisión de la medida de efecto. El riesgo de inconsistencia de los resultados se debió a la heterogeneidad significativa, la cual probablemente se puede atribuir a los resultados para el desenlace de mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica ya que los resultados para mortalidad por enfermedad cerebrovascular hemorrágica son homogéneos como se había descrito previamente. Los dos estudios que analizan específicamente este desenlace, uno muestra diferencias no significativas para este desenlace y el otro diferencia significativa, con mayor riesgo en el grupo asignado a estatinas, como se observa en la figura 5-1.

El riesgo de imprecisión derivó del número de eventos totales para cada desenlace fue menor a 100 eventos y la inclusión dentro de los intervalos de confianza del 95% de un RR probable de 0,85 y 1,25.

Figura 5-1: Diagrama de bosque para mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica



Respecto al efecto sobre la concentración de colesterol LDL, se demostró reducción significativa en los pacientes que reciben estatinas comparado con placebo de 41 mg/dl. Llama la atención como a pesar de existir reducción en la concentración de LDL en los pacientes asignados a estatinas no hay reducción de los eventos cardiovasculares, la explicación biológica para estos hallazgos es materia de investigación.

5.2 Validez externa de los resultados

Teniendo en cuenta de los pacientes incluidos en estos ensayos clínicos el 93% de los pacientes recibían hemodiálisis y que el 97,5% de los pacientes no recibía estatinas previas al inicio del estudio estos hallazgos solo puedan ser extrapolables a pacientes en hemodiálisis y que no reciben estatinas (7-10). Para el grupo de pacientes en diálisis peritoneal y que no se encuentran en diálisis y reciben estatinas no están representados de manera significativa por los ensayos clínicos incluidos y que son los únicos realizados hasta el momento de la revisión, por lo cual deberán realizarse estudios específicos con pacientes en diálisis peritoneal. Respecto a los pacientes que reciben estatinas previo al inicio o durante la terapia de reemplazo renal es probable que por consideraciones éticas sea difícil realizar un ensayo clínico comparado con placebo.

Respecto a los hallazgos para los desenlaces de mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica se requieren de ensayos clínicos donde con mayor tamaño muestral para que se presenten mayor número de eventos y poder corroborar la validez la tendencia al aumento de enfermedad cerebrovascular en el grupo que recibe estatinas.

5.3 Limitaciones

Limitaciones de la presente revisión sistemática identificadas durante la fase de diseño recaen en que solo una persona realizó la búsqueda y selección de los estudios, durante la fase de análisis, la imposibilidad de realizar análisis respectivos para identificar la etiología de la heterogeneidad de los resultados para los desenlaces de mortalidad por enfermedad cerebrovascular isquémica, el bajo número de eventos cerebrovasculares isquémicos que se presentaron en los estudios seleccionados, que disminuye la precisión y la consistencia de los resultados.

5.4 Declaraciones de conflictos de interés

Se declara ausencia de conflictos de interés.

6. Conclusiones

Con base en los resultados analizados, se puede concluir que para los pacientes en hemodiálisis que no reciben estatinas, con calidad de evidencia alta a moderada, no se recomienda el inicio de terapia con estatinas con el fin de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares fatales o no fatales.

Para el grupo de pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal o que están en hemodiálisis y que reciben estatinas se requieren de ensayos clínicos que evalúen específicamente estas poblaciones ya que los desarrollados a la fecha no tienen representación suficiente de estas dos poblaciones para emitir conclusiones sobre los efectos de la terapia con estatinas sobre el riesgo de eventos cardiovasculares en ellos.

Se requieren de ensayos clínicos con mayor número de participantes para poder identificar un mayor número de eventos cerebrovasculares isquémicos, para mejorar la calidad de la evidencia y definir si la tendencia a mayor número de eventos cerebrovasculares isquémicos fatales que se identificó corresponde a la realidad.

A. Anexo A: Metodología de búsqueda electrónica.

BASE DE DATOS	DESCRIPTOR	METODOLOGÍA	RESULTADO	SELECCION
MEDLINE	MeSH	<p>"hydroxymethylglutaryl-coa reductase Inhibitors"[Pharmacological Action] OR</p> <p>"hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR</p> <p>("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR</p> <p>"hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields] AND ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[MeSH Terms])) AND Clinical Trial[ptyp]</p>	63 Referencias	(NEDAIT, SHARP, 4D y AURORA)

BASE DE DATOS	DESCRIPTOR	METODOLOGÍA	RESULTADO	SELECCION
OID	MeSH	1. Búsqueda avanzada 2. Asignar término al encabezamiento de materia. 3. Búsquedas para: 3.1. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ 3.2. Renal Dialysis/ or Peritoneal Dialysis, Continuous Ambulatory/ or Peritoneal Dialysis/ 3.3. Myocardial Infarction/ or Stroke/ or Acute Coronary Syndrome/ or Cerebral Infarction/ 4. Búsqueda por combinación de conjuntos : Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/ANDAND Renal Dialysis/ or Peritoneal Dialysis, Continuous Ambulatory/ or Peritoneal Dialysis/ AND Myocardial Infarction/ or Stroke/ or Acute Coronary Syndrome/ or Cerebral Infarction/	17 Referencias	2 Estudios (4D y AURORA)
EMBASE	Emtree	'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp AND 'dialysis'/exp AND 'cardiovascular disease'/exp AND controlled study'/de	78 Referencias	SHARP y 4D
LILACS	DeCS	MH:"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors " AND MH: Dialysis OR MH:"Peritoneal Dialysis " OR MH: "Peritoneal Dialysis " AND MH: "Cardiovascular Diseases"	2 Referencias	Ninguna.

B. Anexo B: Componentes del formato de extracción de datos de los ensayos clínicos seleccionados.

<i>Hoja 1</i>	
<i>Datos principales</i>	
A.	Referencia bibliográfica.
B.	País donde se desarrolló el estudio.
C.	Fecha de realización del estudio
D.	Diseño del estudio.
E.	Tiempo de seguimiento.
F.	Tipo de estatina utilizada.
G.	Dosis de estatina.
H.	Comparador de la estatina.
I.	Medida de asociación utilizada.
J.	Número de participantes incluidos
K.	Número de pacientes asignados a estatina
L.	Número de pacientes asignados al comparador
M.	Número de pacientes fallecidos en pacientes con estatina.
N.	Número de pacientes fallecidos en pacientes con el comparador.
O.	Número de pacientes fallecidos por muerte cardiovascular en pacientes con estatina.
P.	Número de pacientes fallecidos por muerte cardiovascular en pacientes con comparador.
Q.	Número de pacientes con IAM fatal en pacientes con estatina.
R.	Número de pacientes con IAM fatal en pacientes con comparador.
S.	Número de pacientes con ACV fatal en pacientes con estatina.
T.	Número de pacientes con ACV fatal en pacientes con comparador.
U.	Número de pacientes con IAM no fatal en pacientes con estatina.
V.	Número de pacientes con IAM no fatal en pacientes con comparador.
W.	Número de pacientes con ACV no fatal en pacientes con estatina.
X.	Número de pacientes con ACV no fatal en pacientes con comparador.
Y.	Número de pacientes con eventos cardiovasculares total en pacientes con estatina.
Z.	Número de pacientes con eventos cardiovasculares total en pacientes con comparador.
AA.	Fuente de financiación informada.
BB.	Declaración de conflictos de interés informada.
CC.	Reducción de colesterol LDL en mg/dL en pacientes con estatina.
DD.	Reducción de colesterol LDL en mg/dL en pacientes con comparador.

Hoja 2
Características basales en el grupo de estatina y comparador
A. Referencia
B. Media de edad
C. Distribución por género
D. Índice de masa corporal
E. Eventos cardiovasculares previos
F. IAM previo
G. Enfermedad arterial periférica previa.
H. Tiempo en diálisis previo al ingreso.
I. Presión arterial sistólica
J. Presión arterial diastólica
K. Fumadores.
L. Diabetes mellitus.
M. Duración de diabetes mellitus
N. Valores de colesterol LDL
O. Valores de PCR
P. Valores de HbA1c
Q. Valores de Hemoglobina
R. Etiología de la enfermedad renal crónica

Hoja 3
Datos de subgrupos
A. Referencia del estudio
B. Pacientes incluidos
C. Pacientes con diabetes mellitus y sin diabetes mellitus en estatina y comparador.
D. Pacientes con diabetes mellitus y eventos cardiovasculares totales en estatina y comparador.
E. Pacientes sin diabetes mellitus y eventos cardiovasculares totales en estatina y comparador.
F. Pacientes con y sin historia de eventos cardiovasculares previos en estatina y comparador.
G. Pacientes con historia de eventos cardiovasculares previos y eventos cardiovasculares nuevos en estatina y comparador.
H. Pacientes sin historia de eventos cardiovasculares previos y eventos cardiovasculares en estatina y comparador.
I. Pacientes fumadores y no fumadores en estatina y co Pacientes fumadores y no fumadores en estatina y comparador.
J. Pacientes fumadores con eventos cardiovasculares totales en estatina y comparador
K. Pacientes no fumadores con eventos cardiovasculares totales en estatina y comparador.

C. Anexo C: Criterios para evaluación del riesgo de sesgo (13).

Criterio de evaluación	Calificación
<p>Generación de la secuencia de aleatorización.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo: Tabla de números aleatorios; generador de números aleatorios por computadora; lanzamiento de una moneda; mezcla tarjetas o sobres; tirar los dados; sorteo; minimización (minimización puede implementarse sin un elemento de azar, y esto se considera que es equivalente a ser al azar)</p>
	<p>Alto riesgo de sesgo: Secuencia generada fecha de nacimiento por par o impar, la fecha (o días) de admisión; secuencia generada por el hospital o número de historia clínica; la asignación por juicio del médico; por la preferencia del participante; basado en los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas; por la disponibilidad de la intervención.</p>
	<p>No claro: falta de información sobre la generación de la secuencia proceso para permitir juicio.</p>
<p>Ocultación de la asignación.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo: el método descrito no permitiría al investigador / participante conocer el grupo de intervención antes de que el participante elegible ingresara en el estudio (por ejemplo, asignación central, incluyendo teléfono, basado en la web, y controlada por la farmacia, la asignación al azar. La asignación al azar; numerada secuencialmente en contenedores de drogas de apariencia idéntica; numeradas secuencialmente, opacos, sobres sellados)</p>
	<p>Alto riesgo de sesgo: El uso de un esquema de asignación aleatoria abierta (por ejemplo, una lista de números aleatorios); se utilizaron sobres de asignación sin las garantías adecuadas (por ejemplo, si los fueron sellados o no opacos o no numerados secuencialmente); alternancia o rotación; fecha de nacimiento; número de historia clínica; otro procedimiento no aclarado.</p>
	<p>No Claro: No hay información sobre el método utilizado.</p>
<p>El cegamiento de los participantes y el personal.</p>	<p>Bajo riesgo de sesgo: Sin cegamiento o cegamiento incompleto, pero los autores de la revisión juzgan que el resultado no es influenciado por la falta de cegamiento; cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio se aseguró, y es poco probable que el cegamiento se haya roto.</p>
	<p>Alto riesgo de sesgo: Sin cegamiento o cegamiento incompleto. Los resultados pueden verse influidos por la falta de cegamiento; Se planeó el cegamiento de los investigadores y el personal, pero es probable que el cegamiento se haya incumplido, y los resultados probablemente sean influenciados por la falta de cegamiento.</p>
	<p>No queda claro: la información es insuficiente para evaluar.</p>

Criterio de evaluación	Calificación
El cegamiento de la evaluación de resultados	Bajo riesgo de sesgo: cegamiento de la evaluación de resultados, pero los autores de la revisión juzgan que la medición de los resultados no es influenciado por la falta de cegamiento; cegamiento de la evaluación del resultado asegurada, y es poco probable que el cegamiento se hubiera roto.
	Alto riesgo de sesgo: No cegamiento de la evaluación de resultados y los resultados pueden verse influidos por la falta de cegamiento; cegamiento de la evaluación de resultados, pero es probable que el cegamiento haya sido roto y que la medición de los resultados que sea influenciado por la falta de cegamiento.
	No queda claro: la información es insuficiente para evaluar.
Datos de resultados incompletos	Bajo riesgo de sesgo: No hay datos de resultados faltantes; Las razones para no reportar los datos de resultados probablemente no guarden relación con el resultado real; los datos que faltan resultado están equilibrados en número entre los grupos de intervención, con razones similares para los datos desaparecidos a través de grupos; para los datos de resultado dicotómico, la proporción de resultados faltantes en comparación con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener un efecto clínicamente relevante sobre la estimación del efecto de intervención; para los resultado continuos, el tamaño del efecto plausible (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados que faltan no lo suficiente como para tener un efecto clínicamente relevante en el tamaño del efecto observado; datos que faltan han sido imputados utilizando métodos adecuados.
	Alto riesgo de sesgo: Los motivos para no reportar los datos de los resultados pueden estar relacionados con el resultado real, ya sea con desequilibrio en los números o las razones de datos a través de los grupos de intervención que faltan; para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados que faltan en comparación con el riesgo de evento observado lo suficiente como para inducir sesgo clínicamente relevante en la estimación del efecto de intervención; para los datos de resultado continuos, tamaño del efecto plausibles (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes suficientes para inducir sesgo clínicamente relevante en la magnitud del efecto observado; Tratados como "análisis hecho con alejamiento sustancial de la intervención recibida de la asignada a la asignación al azar; aplicación potencialmente inadecuado de imputación sencilla.
	No queda claro: la información es insuficiente para evaluar.
Reporte selectivo	Bajo riesgo de sesgo: El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados pre-especificado (primaria y secundaria) del estudio que son de interés para la revisión han sido reportados en la forma pre-especificado; el protocolo de estudio no está disponible, pero está claro que los informes publicados incluyen todos los resultados esperados, incluyendo los que fueron pre-especificada (texto convincente de esta naturaleza puede ser poco común).
	Alto riesgo de sesgo: No todos los resultados primarios preespecificados del estudio ha sido reportados; una o más medidas de resultados primarios se reporta el uso de mediciones, métodos de análisis o subconjuntos de los datos (por ejemplo subescalas) que no fueron pre-especificado; en uno o más reportes de los resultados primarios no se preespecificaron (a menos que haya una clara justificación para la presentación de informes, tales como un efecto adverso inesperado); uno o más resultados de interés en la revisión se informaron de forma incompleta por lo que no se pueden introducir en un metanálisis; el informe del estudio no incluye los resultados de un resultado clave que se esperaba que se han informado para tal estudio.
	No queda claro: la información es insuficiente para evaluar.

Criterio de evaluación	Calificación
Otros sesgos	Bajo riesgo de sesgo: El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.
	Alto riesgo de sesgo: Tenía una fuente potencial de sesgo relacionado con el diseño de estudio específico utilizado; detenido antes de tiempo debido a algún proceso dependiente de los datos (incluyendo una regla de detención formal); tenido desequilibrio inicial extremo; se ha afirmado haber sido fraudulentas; tenido algún otro problema.
	No queda claro: la información es insuficiente para evaluar.

D. Anexo D: Tablas de resumen de características de estudios seleccionados.

ESTUDIO 4D 2006	
Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Aleatorización: Computadora central generaba código de aleatorización. • Ocultamiento de la asignación: Se indica. Por seguridad una persona en el laboratorio central tenía acceso a los códigos de aleatorización, con el fin de reducir la dosis de estatina si el LDL < 50 mg/dL. Los datos recolectados eran analizados y evaluados según el código de asignación en una universidad independiente a los investigadores, los encargados del análisis no conocían a que grupo pertenecía cada paciente. • Mediana de seguimiento el atorvastatina 3,9 años en atorvastatina y 4 años en placebo. • Lugar: 178 centros hospitalarios en Alemania.
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 18-80 años. • Terapia de reemplazo renal: Hemodiálisis. • Etiología de nefropatía: Diabética. • Criterios de Inclusión: <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL 80-190 y Triglicéridos > 1000 ○ En hemodiálisis 24 meses. ○ 18-80 años ○ Diabetes mellitus tipo 2 • Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT o AST > 3 VLS ○ Colelitiasis sintomática ○ Enfermedad sistémica ○ Falla cardíaca ○ IAM 3 dentro 3 meses ○ Trasplante renal fallido ○ Presión arterial > 200/110 mm Hg.
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Estatina: Atorvastatina 20 mg cada día vía oral. • Placebo.
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Principal: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eventos cardiovasculares totales (Muerte cardíaca +muerte por ECV+ IAM no fatal +ACV no fatal). Se incluía solo un evento por participante. • Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Muerte todas las causas. ○ Muertes por IAM ○ Muertes por ECV ○ IAM no fatal ○ ECV no fatal

ESTUDIO 4D 2006	
Factores de riesgo asociados	<ul style="list-style-type: none">• Diabéticos: Todos los pacientes.• Eventos cardiovasculares previos: 80%.• Fumadores: 30%• Estatinas previas al inicio: 19%
Perdidas	<p>Se aleatorizaron 1255 pacientes, 636 asignados a placebo y 619 a atorvastatina. En grupo asignado a placebo se excluyó un paciente por no recibir placebo, 1 se perdió durante el seguimiento, 150 descontinuaron el placebo antes de terminar el estudio (66 personas por deseo del paciente, 32 por razones médicas, 12 por razones administrativas, 39 por otra razón, 1 sin razón clara), así 484 personas completaron el protocolo. En el grupo de atorvastatina 142 pacientes descontinuaron el medicamento antes de finalizar el estudio (60 por desaseo del pacientes, 23 por razones médicas, 12 por razones administrativas y 47 por otras razones), así 477 personas completaron el protocolo.</p>

ESTUDIO AURORA 2009	
Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparado con placebo. • Aleatorización: Se menciona que corresponde a un ensayo clínico aleatorizado por no se aclara el método. • Ocultamiento de la asignación: Se menciona en los métodos pero no se aclara el método. • Lugar: Multicentrico con centros hospitalarios de varios países.(Europa, Canadá, Australia, Brasil, México y Corea del Sur) • Mediana de seguimiento de 3,2 años y máximo de 5,6 años. • Media de exposición al Rosuvastatina 2,2 años y mediana de 2,4 años..
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: 50-80 años. • Terapia de reemplazo renal: Hemodiálisis o hemofiltración. • Etiología de nefropatía: múltiples etiologías • Criterios de Inclusión: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiempo en Hemodiálisis o hemofiltración mínimo de 3 meses ○ 50-80 años • Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estatinas en los 6 meses previos ○ Se vaya a llevar a trasplante renal 12 meses siguientes ○ Enfermedades sistémicas severas hematológica, neoplásica, gastrointestinal o metabólica (menos diabetes mellitus). ○ Esperanza de vida menor a 12 meses. ○ Hipotiroidismo no controlado ○ ALT o AST > 3 VLS ○ Elevación no explicada de CPKT > 3 VLS. ○ IAM 3 dentro 3 meses ○ Trasplante renal fallido ○ Presión arterial > 200/110 mm Hg.
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Estatina: Rosuvastatina 10 mg cada día vía oral y Placebo.
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Principal <ul style="list-style-type: none"> ○ Eventos cardiovasculares totales (Muerte cardiovascular + IAM no fatal +ACV no fatal). Se incluía solo un evento por participante. • Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Muerte por todas las causas. ○ Muerte cardiovascular. ○ Muerte no cardiovascular. ○ Muertes por IAM ○ Muertes por ECV ○ IAM no fatal ○ ECV no fatal ○ Procedimientos por estenosis o trombosis del acceso vascular
Factores de riesgo asociados	<ul style="list-style-type: none"> • Diabéticos: 26% • Eventos cardiovasculares previos: 40% • Fumadores: 15% • Estatinas previo al estudio: 0%
Perdidas	Se incluyeron 2773 pacientes, se aleatorizaron 1389 a Rosuvastatina y 1384 a Placebo. Sin pérdidas durante el seguimiento, descontinuaron la terapia antes de terminar el estudio 440 pacientes por efectos adversos (270 en Rosuvastatina y 233 en placebo), 370 por ser llevados a trasplantes renal.

ESTUDIO NEDAIT 2005	
Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico aleatorizado comparado con placebo. • Aleatorización: No se aclara el método utilizado. • Ocultamiento de la asignación: No se realizó. • Lugar: Multicéntrico en Suecia. • Duración: 5 años. • Media de duración del seguimiento: 34 ± 21 meses a atorvastatina y 32.9 ± 21.7 meses para placebo
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Edad: >18 años. • Terapia de reemplazo renal: Hemodiálisis o diálisis peritoneal. • Etiología de nefropatía: múltiples etiologías • Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> ○ Tasa de filtración glomerular < 30 mL/min ○ Hemodiálisis o diálisis peritoneal > 2 meses ○ >18 años • Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT o AST > 3 VLS ○ Hepatopatía crónica o aguda ○ Dieta con restricción de proteínas < 40 g/día ○ Lista trasplante ○ Trasplante renal ○ Miopatía inflamatoria ○ Estatinas previas ○ Mujeres pre-menopáusicas que no tienen un método de anticoncepción ○ Mujeres embarazadas o lactando ○ Malignidad ○ Esperanza vida < 6 meses o malignidad progresiva
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 10 mg cada día vía oral • Placebo
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • IAM • Necesidad de revascularización coronaria percutánea. • Necesidad de revascularización coronaria quirúrgica. • Muerte por cualquier causa
Factores de riesgo asociados	<ul style="list-style-type: none"> • Diabéticos: No se reporta. • Eventos cardiovasculares previos: No se reporta. • Fumadores: No se reporta. • Estatinas previo al estudio: 0%
Perdidas	<p>143 pacientes aleatorizados, 73 a placebo y 70 al grupo de la intervención. 33 pacientes no se encontraban en diálisis, en hemodiálisis se encontraban 97 pacientes (49 en el grupo de placebo y 48 en el grupo de atorvastatina) y 13 estaban en diálisis peritoneal (8 en el grupo de placebo y 5 en el grupo placebo), para el análisis solo se tuvieron en cuenta los pacientes incluidos que estaban en diálisis.</p>

ESTUDIO SHARP 2011	
Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparado con placebo. • Aleatorización: Se utilizó un ordenador portátil local que se sincroniza periódicamente con la base de datos central y tratamiento de doble simulación para garantizar el cegamiento. • Ocultamiento de la asignación: . • Duración: 7 años. • Lugar: Multicentrico con centros hospitalarios de varios países. • Media de seguimiento 4,9 años.
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Edad:50-80 años. • Terapia de reemplazo renal: Hemodiálisis o diálisis peritoneal. • Etiología de nefropatía: múltiples etiologías. • Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> ○ Estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica. ○ Hemodiálisis o diálisis peritoneal > 2 meses ○ >18 años • Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT o AST > 3 VLS ○ Hepatopatía crónica ○ Uremia 2 meses previos ○ Historia de IAM ○ Trasplante renal ○ Miopatía inflamatoria ○ Estatinas previas ○ Mujeres pre menopáusicas que no planifican ○ CK > 3 VLS
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • Estatina:Simvastatina 20 mg cada día + Ezetimiba 10 mg cada día via oral.. • Placebo.
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Primario: <ul style="list-style-type: none"> ○ IAM no fatal + muerte coronaria+ Ecv no hemorragico+ cualquier procedimiento de revascularización. • Secundarios: <ul style="list-style-type: none"> ○ IAM no fatal ○ Muerte coronaria ○ ECV no hemorragico ○ Cualquier procedimiento de revascularización.
Factores de riesgo asociados	<ul style="list-style-type: none"> • Diabéticos: 22% • Eventos cardiovasculares previos: 15% • Fumadores: 13% • Estatinas previa al estudio:0%
Perdidas	<p>Se aleatorizaron 4193 pacientes a simvastatina + ezetimibe y 4620 a placebo, 1533 pacientes asignados a simvastatina + ezetimibe y 1490 en placebo estaban en terapia de reemplazo renal respectivamente. En hemodiálisis se encontraban 1275 pacientes en la intervención y 1252 en placebo. En diálisis peritoneal se encontraban 258 en la intervención y 238 en placebo.Solo se incluyeron los datos de pacientes en diálisis.</p>

E. Anexo E: Evaluación de riesgo de sesgo

Estudio 4D 2006		
Sesgo	Evaluación Del autor	Soporte de la evaluación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Se realizó por una computadora central generaba código de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Con el número generado de aleatorización generado por el ordenador, personal independiente a la investigación en el laboratorio central empaco el medicamento asignado según el número de aleatorización.
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Diseño doble ciego
Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces (Sesgo de detección)	Bajo riesgo	El comité de asignación de eventos no conocía a que grupo pertenecía el paciente que presentaba un presunto evento primario o secundario a estudio
Datos incompletos de desenlaces (Sesgo de deserción)	Bajo riesgo	Reporte de todos los datos, se realizó análisis por intención de tratar
Reporte selectivo de resultados (Sesgo de reporte)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados pre-especificado (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión han sido reportados.

Estudio AURORA 2009		
Sesgo	Evaluación Del autor	Soporte de la evaluación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Riesgo no claro	Se menciona en los métodos como aleatorizado doble ciego pero no se aclara método de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo no claro	Se menciona en los métodos como aleatorizado doble ciego pero no se aclara método de ocultamiento de la asignación.
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Diseño doble ciego.
Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces (Sesgo de detección)	Bajo riesgo	El comité de asignación de eventos no conocía a que grupo pertenecen los pacientes. Las personas encargadas de analizar los resultados no conocían la asignación de los pacientes.
Datos incompletos de desenlaces (Sesgo de deserción)	Bajo riesgo	Se reportan todos los datos de los resultados de interés. Se incluyen todos los pacientes incluidos en el análisis.
Reporte selectivo de resultados (Sesgo de reporte)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados pre-especificado (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión han sido reportados

Estudio NEDAIT 2005		
Sesgo	Evaluación Del autor	Soporte de la evaluación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Riesgo no claro	Se menciona en los métodos como ensayo clínico aleatorizado simple ciego pero no se aclara método de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo Riesgo	Luego de la aleatorización se en la central se elaboraron sobres cerrados con los códigos A y C para la intervención y placebo respectivamente.
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Los investigadores conocían la asignación.
Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces (Sesgo de detección)	Alto riesgo	Quienes analizaban los datos conocían la asignación.
Datos incompletos de desenlaces (Sesgo de deserción)	Bajo riesgo	Se reportan todos los datos de los resultados de interés. Se incluyen todos los pacientes incluidos en el análisis.
Reporte selectivo de resultados (Sesgo de reporte)	Riesgo no claro	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados pre-especificado (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión han sido reportados.

Estudio SHARP 2011		
Sesgo	Evaluación Del autor	Soporte de la evaluación
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo Riesgo	Se realizó por una computadora central generaba código de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo Riesgo	Se utilizó un ordenador portátil local que se sincroniza periódicamente con la base de datos central y tratamiento de doble simulación para garantizar el cegamiento.
Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de realización)	Bajo Riesgo	Diseño factorial 2 por 2 y doble dummy.
Cegamiento de los evaluadores de los desenlaces (Sesgo de detección)	Bajo Riesgo	El comité de asignación de eventos no conocía a que grupo pertenecen los pacientes. Las personas encargadas de analizar los resultados no conocían la asignación de los pacientes..
Datos incompletos de desenlaces (Sesgo de deserción)	Bajo Riesgo	Se reportan todos los datos de los resultados de interes. Se incluyen todos los pacientes incluidos en el análisis.
Reporte selectivo de resultados (Sesgo de reporte)	Bajo Riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados pre-especificado (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión han sido reportados.

F. Anexo F: Tabla de resumen de evaluación de la evidencia

Desenlaces	Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% IC)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con Estatinas
EVENTOS CARDIOVASCULARES TOTALES	7161 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.96 (0.90 a 1.03)	289 por 1.000	12 menos por 1.000 (29 menos a 9 más)
MORTALIDAD TOTAL	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.96 (0.90 a 1.02)	485 por 1.000	19 menos por 1.000 (49 menos a 10 más)
MORTALIDAD NO CARDIOVASCULAR	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.94 (0.84 a 1.05)	245 por 1.000	15 menos por 1.000 (39 menos a 12 más)
MORTALIDAD CARDIOVASCULAR	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.98 (0.88 a 1.09)	241 por 1.000	5 menos por 1.000 (29 menos a 22 más)
MORTALIDAD POR IAM	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.92 (0.74 a 1.16)	120 por 1.000	10 menos por 1.000 (31 menos a 19 más)

Desenlaces	Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% IC)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con Estatinas
MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR TOTAL	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA	RR 1.47 (0.78 a 2.78)	24 por 1.000	11 más por 1.000 (5 menos a 43 más)
MORTALIDAD POR ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA	RR 1.77 (0.64 a 4.90)	14 por 1.000	11 más por 1.000 (5 menos a 56 más)
MORTALIDAD PORENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA	RR 1.03 (0.55 a 1.91)	10 por 1.000	0 menos por 1.000 (4 menos a 9 más)
EVENTOS CARDIOVASCULARES NO FATALES TOTALES	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.95 (0.81 a 1.11)	130 por 1.000	7 menos por 1.000 (25 menos a 14 más)
IAM NO FATAL	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 0.87 (0.71 a 1.07)	92 por 1.000	12 menos por 1.000 (27 menos a 6 más)
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR NO FATAL TOTAL	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA	RR 1.13 (0.83 a 1.52)	38 por 1.000	5 más por 1.000 (6 menos a 20 más)
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR FATAL ISQUÉMICA	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 1.13 (0.82 a 1.55)	34 por 1.000	4 más por 1.000 (6 menos a 19 más)
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA NO FATAL	4028 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA	RR 1.12 (0.45 a 2.74)	4 por 1.000	1 más por 1.000 (2 menos a 8 más)
EVENTOS CARDIOVASCULARES TOTALES EN DIABÉTICOS.	1986 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA	RR 0.97 (0.87 a 1.08)	397 por 1.000	12 menos por 1.000 (52 menos a 32 más)

Desenlaces	Nº de participantes (Estudios)	Calidad de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% IC)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con Estatinas
EVENTOS CARDIOVASCULARES TOTALES E HISTORIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.	1105 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO	OR 0.91 (0.71 a 1.16)	394 por 1.000	22 menos por 1.000 (78 menos a 36 más)
EVENTOS CARDIOVASCULARES TOTALES EN FUMADORES.	429 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA	RR 0.92 (0.69 a 1.23)	317 por 1.000	25 menos por 1.000 (98 menos a 73 más)

7. Bibliografía

1. Ron T Gansevoort, Ricardo Correa-Rotter, Brenda R Hemmelgarn et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet* 2013; 382: 339 – 352.
2. Matsushita K, Velde M, Astor BC, et al. For the CKD Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–81.
3. Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341–52.
4. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1307–15.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(3): S112–S119.
6. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res.* 2013; 72: 35-44.

7. Wanner Ch, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis (4D). The New England Journal of Medicine 2005; 353 (3) : 238-248.
8. Fellstrom F, Jardine A, Schmieder R et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis (AURORA). The New England Journal of Medicine. 2009; 360 (14):1395-1407.
9. Baigent C, Landray M, Reith Ch et al. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. American Heart Journal 2010; 160 (5): 785 – 794.
10. Stegmayr B, Brannstro M, Bucht S et al. Low-dose atorvastatin in severe chronic kidney disease patients: a randomized, controlled endpoint study (NEDAIT). Scandinavian journal of urology and nephrology, 2005; 39: 489-497.
11. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, Association of Black Cardiologists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and Women Heart: The National Coalition for Women with Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2013; 1-85.
12. Wanner C, Tonelli. M et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int. 2014 Jun;85(6):1303-9.

-
13. Higgins JPT and Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
 14. Guyatt G, Oxman A, Vist G et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2008; 336:924.