GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD | MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD

Madrid, 16 de Noviembre de 2017

SÉPTIMAS JORNADAS CIENTÍFICAS DEL

CEIPC

Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular

EL PAPEL DE LOS DISTINTOS PROFESIONALES DE LA SALUD EN LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Salón de Actos Ernest Lluch

(Paseo del Prado, 18-20)

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ARTERIOSCLEROSIS, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE DIABETES, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA, FEDERACIÓN DE ASOCIACIONES DE ENFERMERÍA COMUNITARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN-LIGA ESPAÑOLA PARA LA LUCHA CONTRA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNITARIA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA Y SEGURIDAD EN EL TRABAJO, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA, ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA DE ATENCIÓN PRIMARIA, SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SALUD PÚBLICA Y ADMINISTRACIÓN SANITARIA

Síntomas musculares asociados a estatinas: Cuidado con el efecto nocebo

J. Pedro-Botet

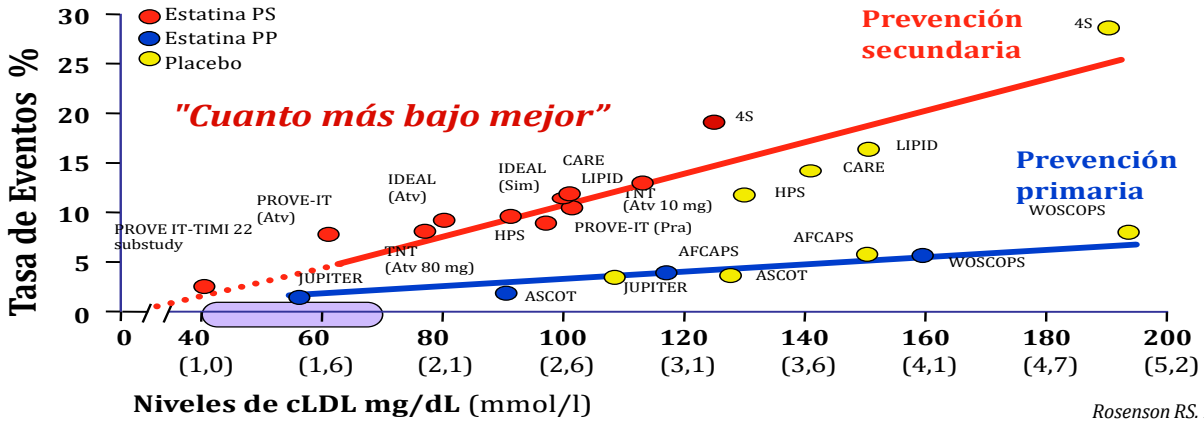
Unitat de Lípids i Risc Vascular

Hospital del Mar

sea Sociedad Española de Arteriosclerosis

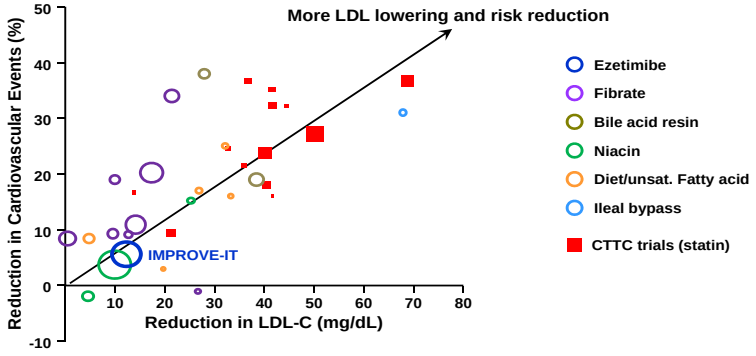
Universitat Autònoma de Barcelona

Relación entre cLDL e incidencia de episodios CV

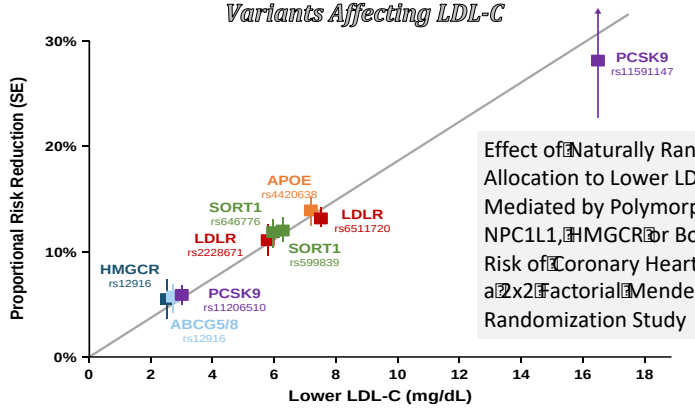


Rosenson RS. Expert Opin Emerg Drugs. 2004;9:269–279;
LaRosa JC, et al. N Engl J Med. 2005;352:1425–1435;
Pedersen TR, et al. JAMA. 2005;294:2437–2445.
Ference BA et al. JACC 2012;60:2631–9

Relative Risk Reduction in Cardiovascular Events vs. Absolute Reduction in LDL-C



Lower Risk of Cardiovascular Events via Multiple Genetic Variants Affecting LDL-C



Effect of Naturally Random Allocation to Lower LDL-C Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR or Both on the Risk of Coronary Heart Disease: a 2x2 Factorial Mendelian Randomization Study

ELSEVIER

Atherosclerosis Supplements 5 (2004) 13–16

ATHEROSCLEROSIS
SUPPLEMENTS

www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

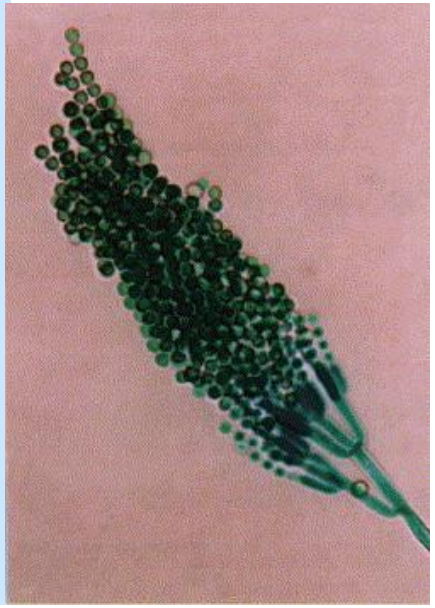
A tribute to Akira Endo, discoverer of a "Penicillin" for cholesterol

Michael S. Brown*, Joseph L. Goldstein

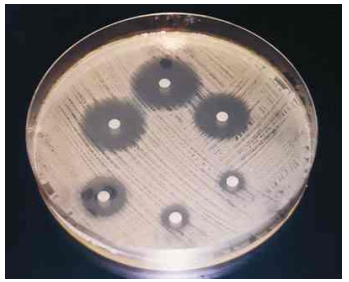
Department of Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75390, USA

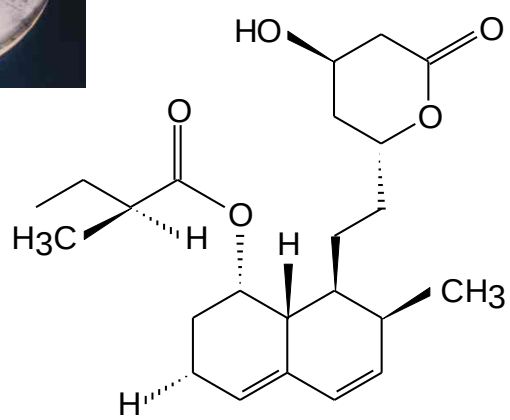


Akira Endo



Penicillium citrinum

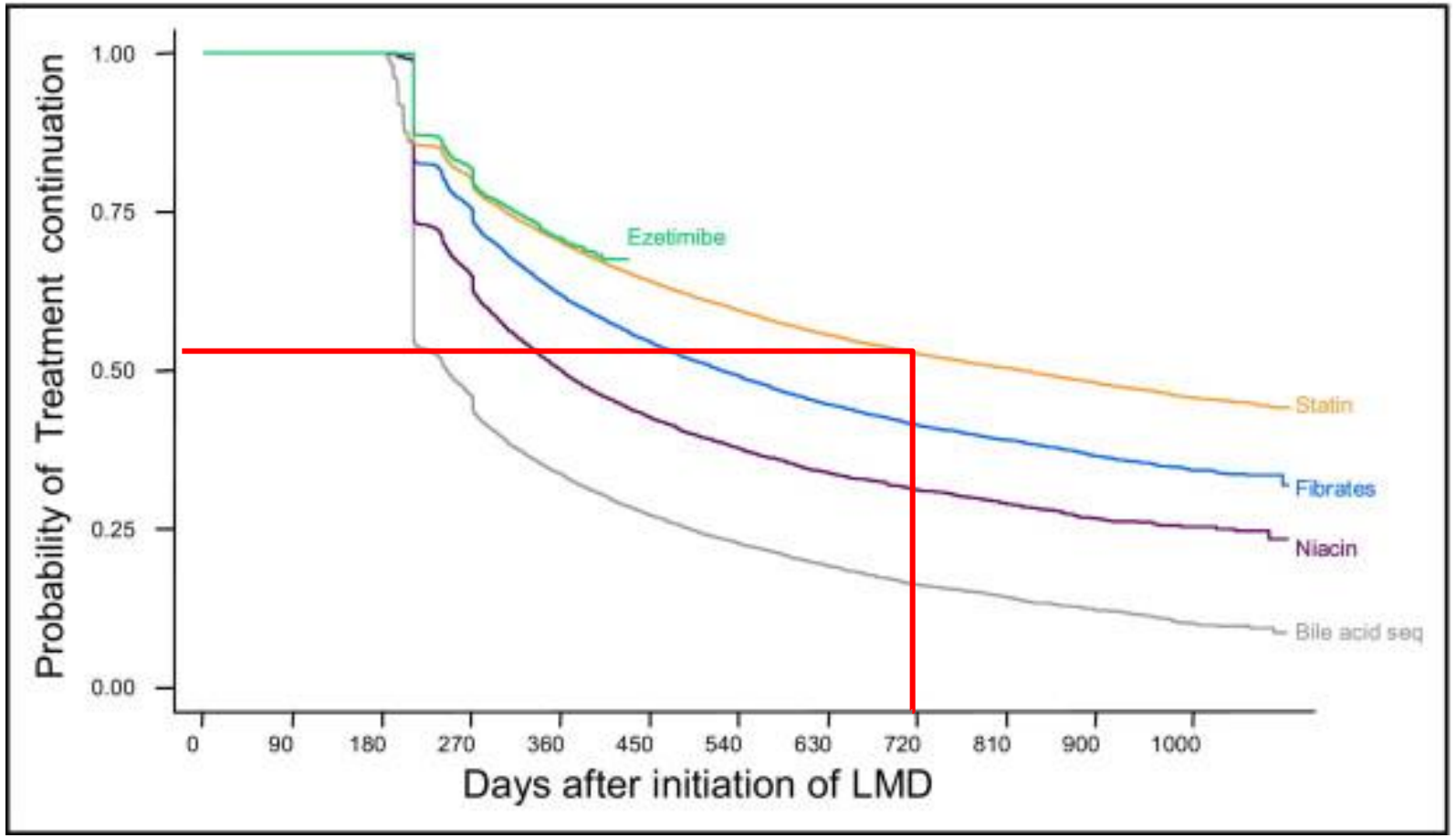




Compactina ML-236B

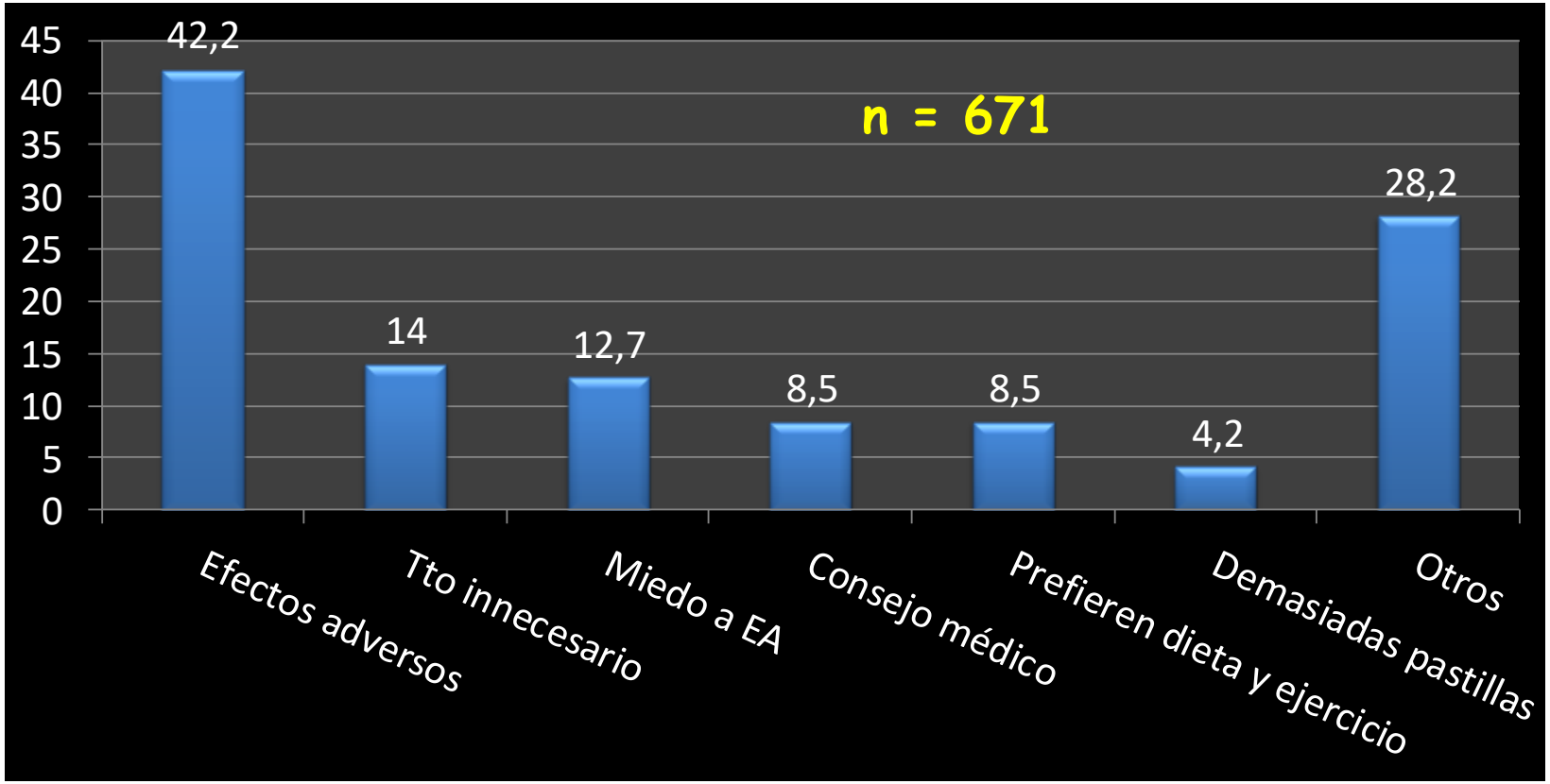
Tasa de abandono de fármacos hipolipemiantes

Base de datos administrativa USA



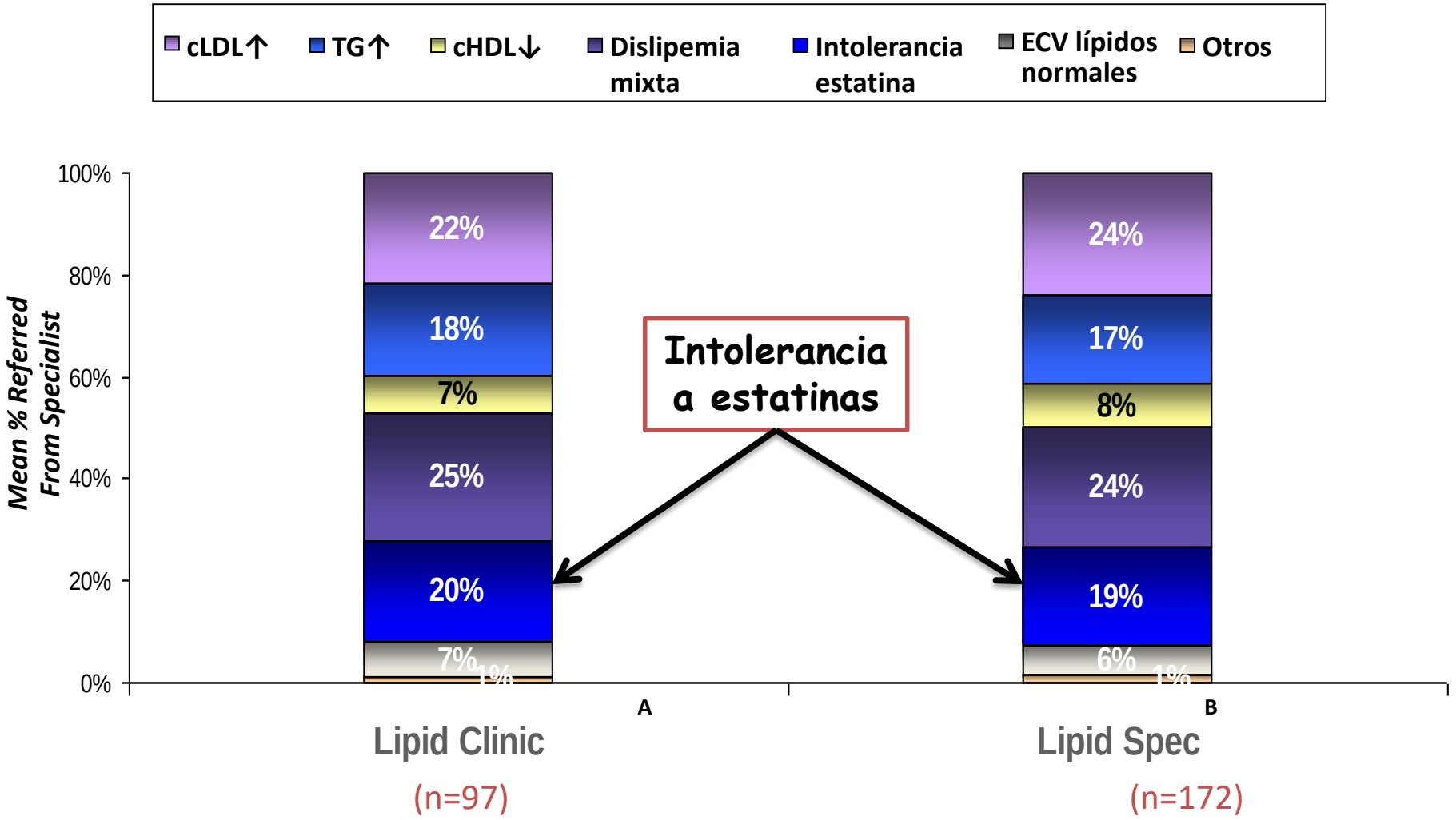
Khamal-Bahl SJ, et al. Am J Cardiol. 2007;99:530-4.

¿Por qué abandonan las estatinas los pacientes?



McGinnis B, et al. Ann Pharmacother. 2007;41:1805-11.

Motivos de derivación a la atención especializada

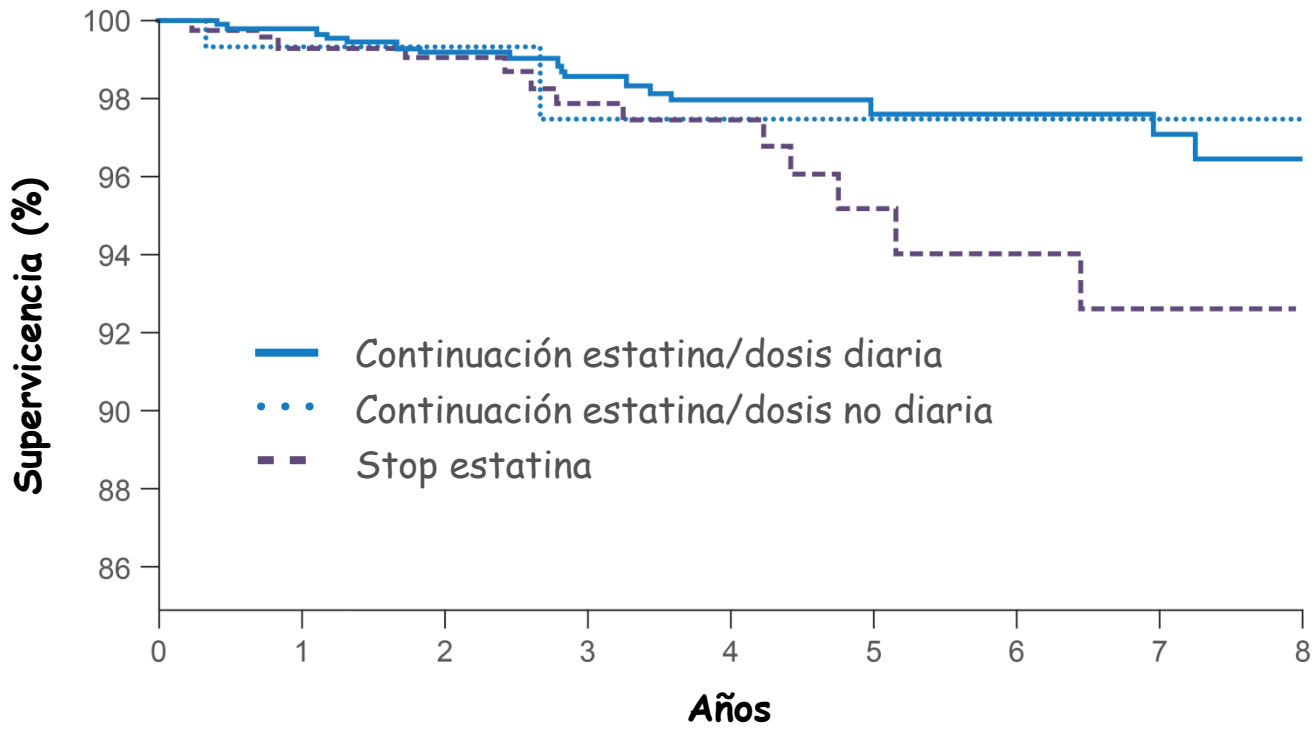


(n=269)

Base: Respondent is a Physician, NP or PA at Q1, Lipid clinic/specialist at Q9 and has patients referred for lipid management specifically at Q17

La discontinuación de la estatina comporta una reducción de la supervivencia

- Los efectos secundarios son la causa principal de interrumpir el tratamiento con estatinas
- La supervivencia disminuye en los pacientes que discontinúan, incluso comparado con los que reciben dosis no-diaria de estatina



Cohen et al. J Clin Lipidol. 2012;6:208–15.
Mampuya et al. Am Heart J. 2013;166:597–603.

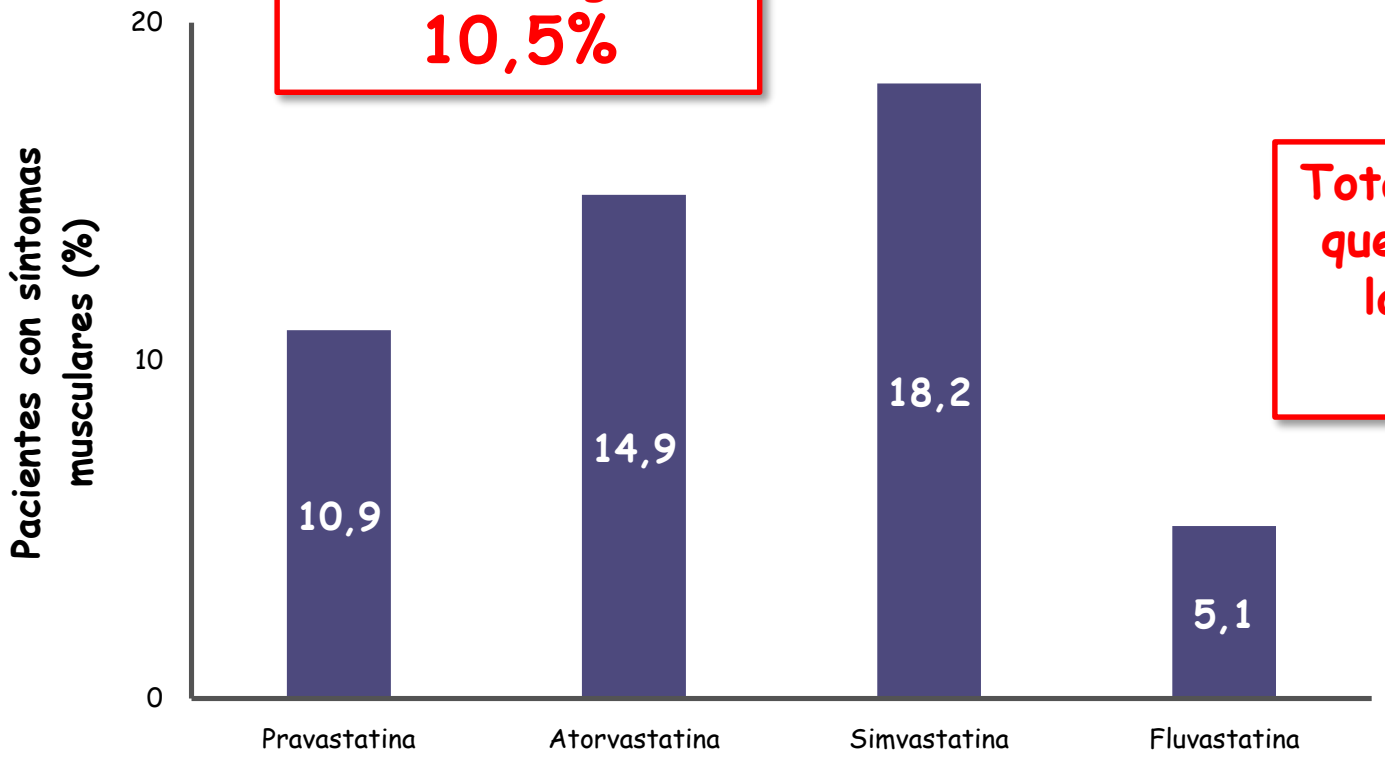
Conclusión 1

La tasa de abandono terapéutico con hipolipemiantes es elevada, fundamentalmente como consecuencia de efectos adversos. La intolerancia a estatinas es un problema clínico frecuente y se acompaña de una disminución de la supervivencia cardiovascular.

Los síntomas musculares asociados a las estatinas son frecuentes en los estudios observacionales

PRIMO: 7.924 pacientes dislipémicos tratados con estatinas

Tasa mialgias
10,5%

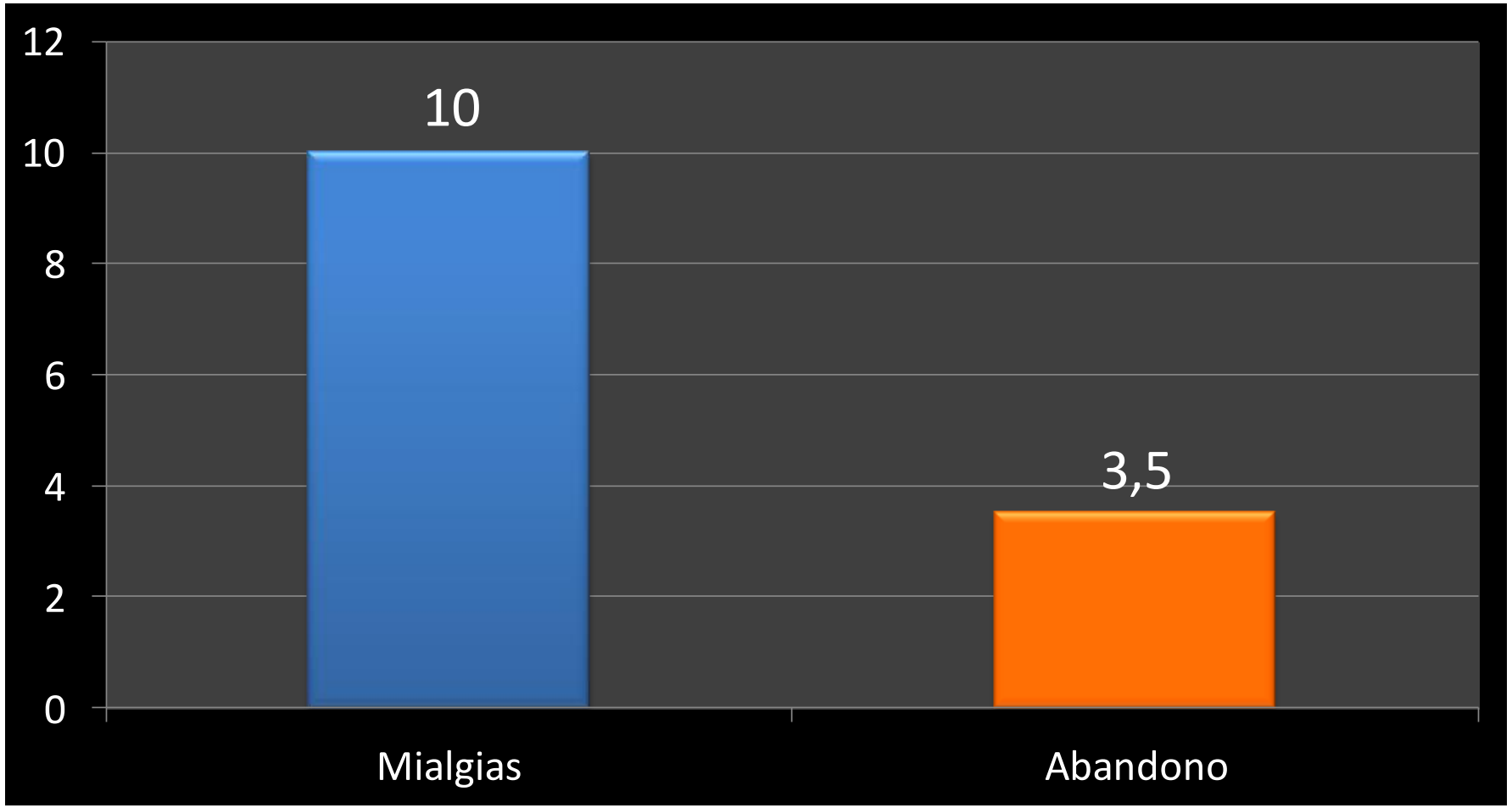


Total de pacientes que suspendieron la medicación
2,1%

Bruckert E, et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2005;19:403-14.

Porcentaje de mialgias y abandono de estatinas como consecuencia de las mialgias en la "vida real"

Cuestionario a 1.074 sujetos tratados con estatinas



Rosenbaum D, et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013:23:871-5.

Conclusión 2

La gente de la calle se queja de mialgias cuando toma estatinas en un porcentaje no despreciable. Parece que realmente existen. Pero en los estudios epidemiológicos no existe grupo con quien compararse.

La intolerancia a estatinas puede ser menos frecuente que el 5–18% descrito en los estudios observacionales

Características del estudio					Mialgia	
Estudio	Nº	Fármaco	Dosis, mg	Duración, a	Estatina	Placebo
4S	4444	Simvastatina	20–40	5,4	3,7%	3,2%
WOSCOPS	6595	Pravastatina	40	4,9	3,5%	3,7%
PROSPER	5804			3,2	1,2%	1,1%
CARDS	2838	Atorvastatina	10	3,9	4,0%	4,8%
ASPEN	2410			4,0	3,0%	1,6%
SPARCL	4731		80	4,9	5,5%	6,0%
JUPITER	17,802	Rosuvastatina	20	1,9	7,9%	6,9%

No diferencias

Newman CB, et al. JAMA. 2015;313:1011–2.

Riesgo asociado al tratamiento con estatinas: 35 ensayos y 74.102 pacientes

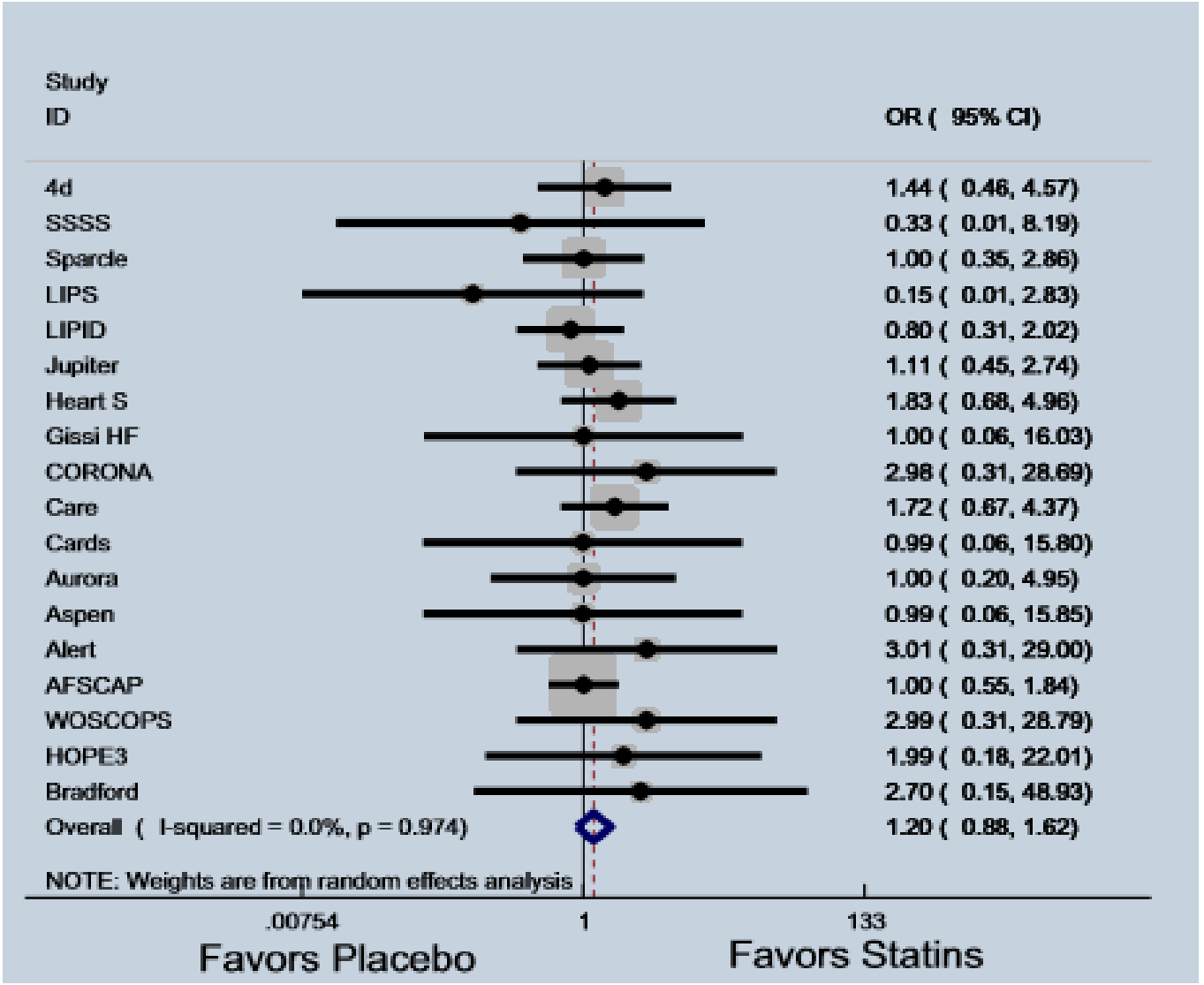
	Rabdomiolisis		CPK ↑		Mialgias		↑ Transamin		Suspensión tratamiento	
	Estatina	Placebo	Estatina	Placebo	Estatina	Placebo	Estatina	Placebo	Estatina	Placebo
Atorvastatina	0,02	0,00			5,1	1,6	0,3	0,3	4,4	3,9
Pravastatina	0,04	0,01	2,3	2,5	2,8	2,9	0,8	0,5	3,6	4,2
Fluvastatina	0,2	0,7	0,4	0,4	0,0	0,6	1,6	0,3	2,7	2,5
Lovastatina	0,4	0,5	1,4	0,6	5,4	4,7	1,2	0,6	11,8	12,3
Rosuvastatina	0,5	0,0	1,6	0,0	2,4	0,5	1,3	1,0	2,5	4,9
Simvastatina	0,2	0,1	0,2	0,1	32	33,1	1,9	1,7	4,8	5,2
TOTAL	**0,2**	**0,1**	**0,9**	**0,4**	**15,4**	**18,7**	**1,4**	**1,1**	**5,6**	**6,1**

% de pacientes. Seguimiento medio 17 meses

Kashani A, et al. Circulation. 2006;114:2788-97.

Metananálisis de los RCTs en intolerancia a estatinas

- 22 RCTs (≥ 1.000 participantes con seguimiento ≥ 1 año)
- > 125.000 pacientes
- Las tasas de discontinuación y de miopatía no difirieron entre grupo estatina y placebo



Riaz H, et al. Am J Cardiol. 2017;120:774–81.

Conclusión 3

Por mucho que la gente tratada con estatinas se queje de mialgias su problema podría no estar en los músculos……. sino en su cabeza

Miotoxicidad por estatinas

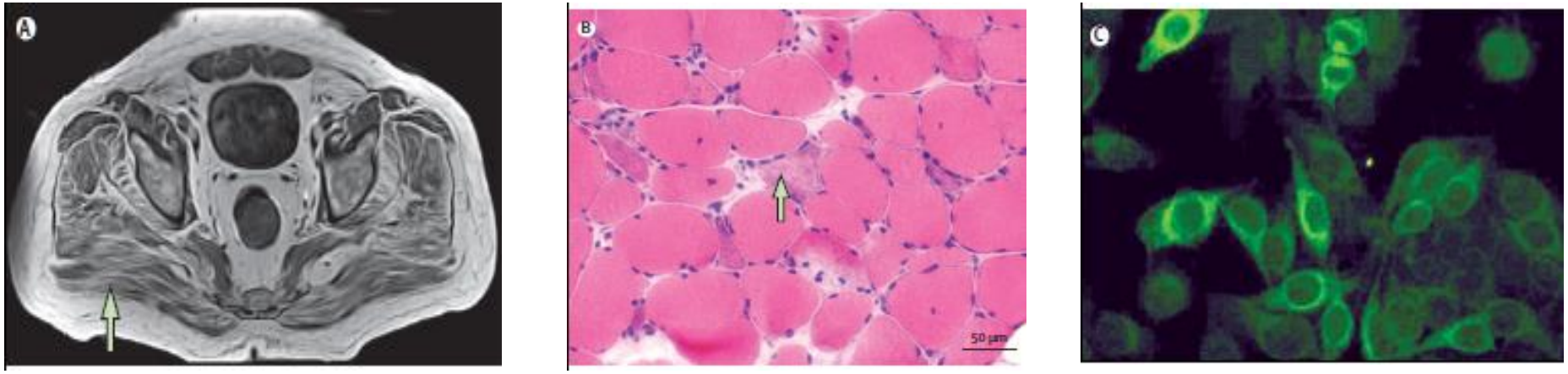
Clasificación y prevalencia

Clasificación	Fenotipo	Prevalencia
MIE 0	CK < x4LSN No mialgia	1,5-26%
MIE 1	CK normal Mialgia leve	0,3-33%
MIE 2	CK < x4LSN Mialgia grave	0,02-0,2%
MIE 3	CK > x4LSN<x10LSN Miopatía	5/10000 pac/año
MIE4	CK > x10LSN<x50LSN Miopatía grave	0,11%
MIE 5	CK>x10LSN Rabdomiólisis	0,1-8,4 pac/año
MIE 6	Ac-antiHMG-CoAR Miositis necrotizante	≈2/1000000 pac/año

Alfirevic a, et al. Clin Pharmacol Ther. 2014;96:470-6.

Immune-mediated necrotising myopathy linked to statin use

Stefan Kipfer, Susanna Frigerio, Jürgen Hench, Audrey Aussy, Olivier Boyer



Lancet. 2015;386:e26.

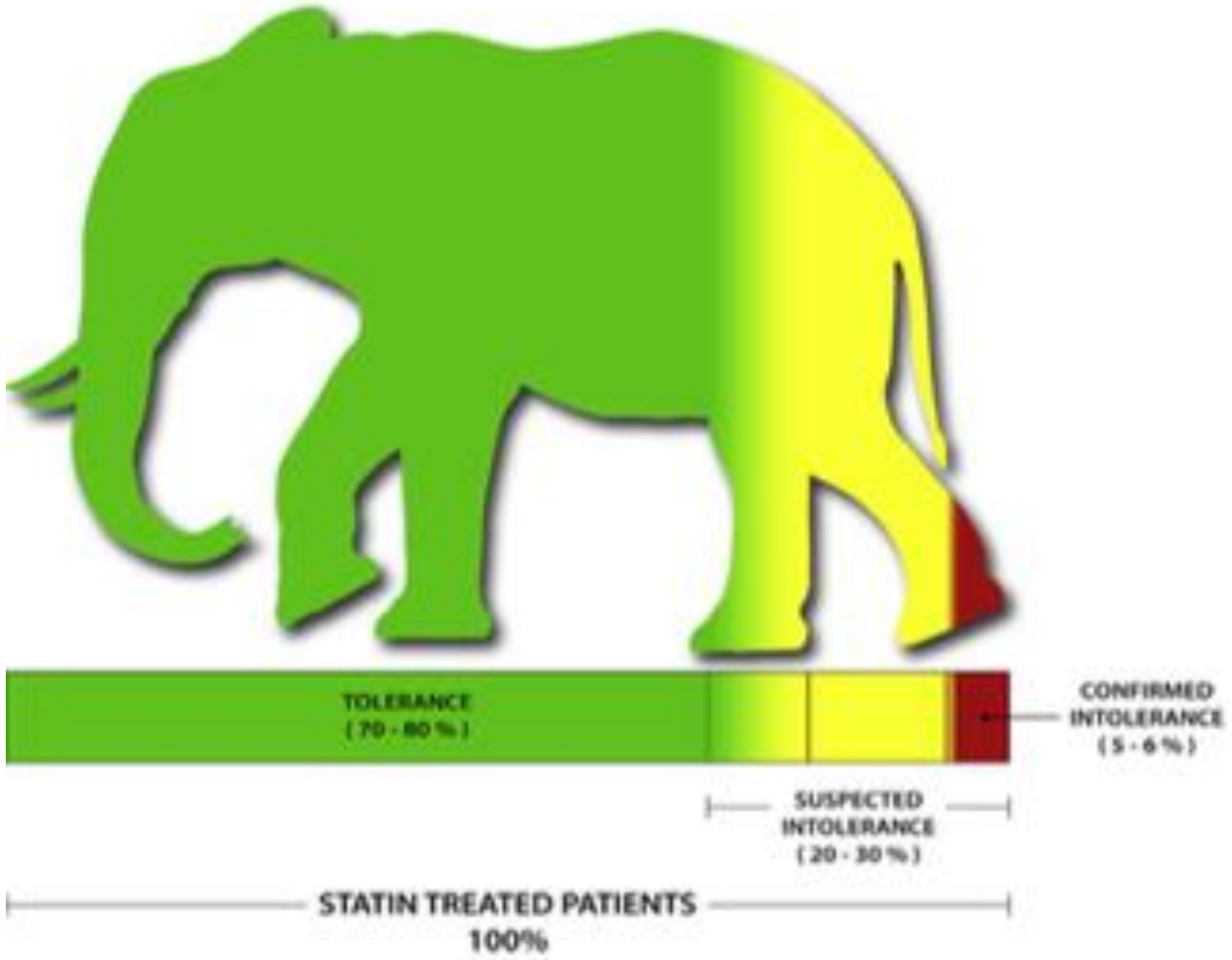
Miotoxicidad por estatinas

Mecanismos implicados

- Excitabilidad de la membrana
- Función mitocondrial
- Deplección de ubiquinona
- Homeostasia del calcio
- Inducción de la apoptosis
- Determinantes genéticos

Tomaszewski M, et al. Pharmacol Rep. 2011;63:859-66.

Intolerancia parcial/total



Mancini GB, et al. CanJ Cardiol. 2016;32(7Suppl):S35-S65.

Conclusión 4

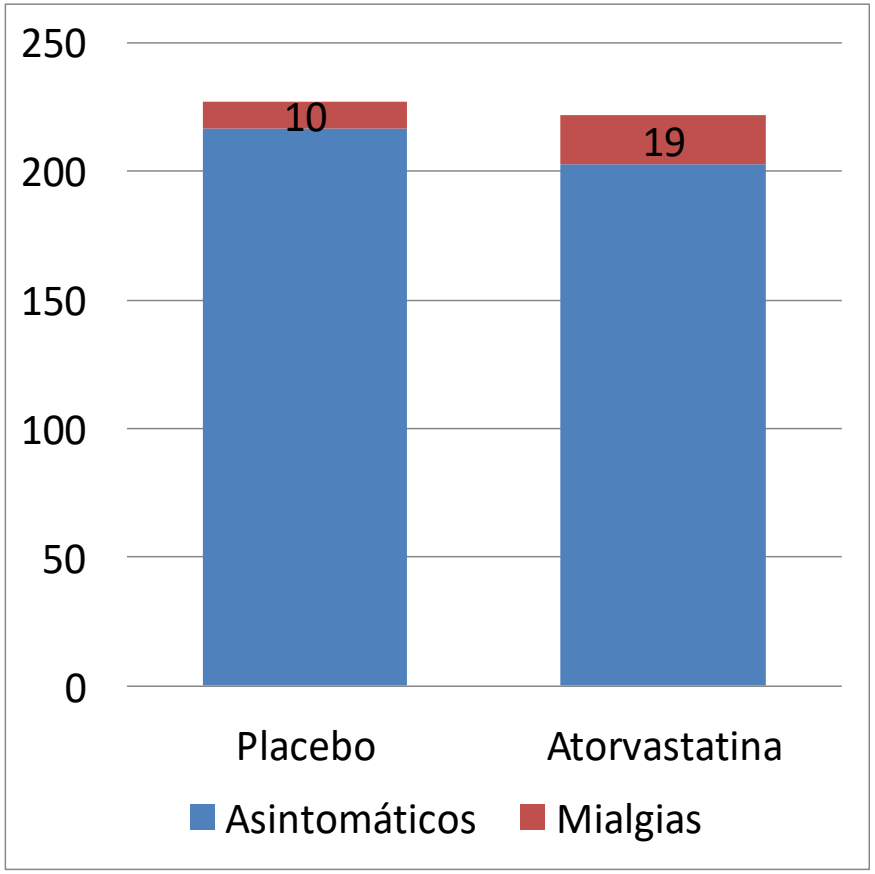
Existen formas raras de miopatía indiscutiblemente asociadas con la toma de estatinas

Mialgias en 420 sujetos sanos tratados durante 6 meses con atorvastatina 80 mg vs placebo

STOMP Trial

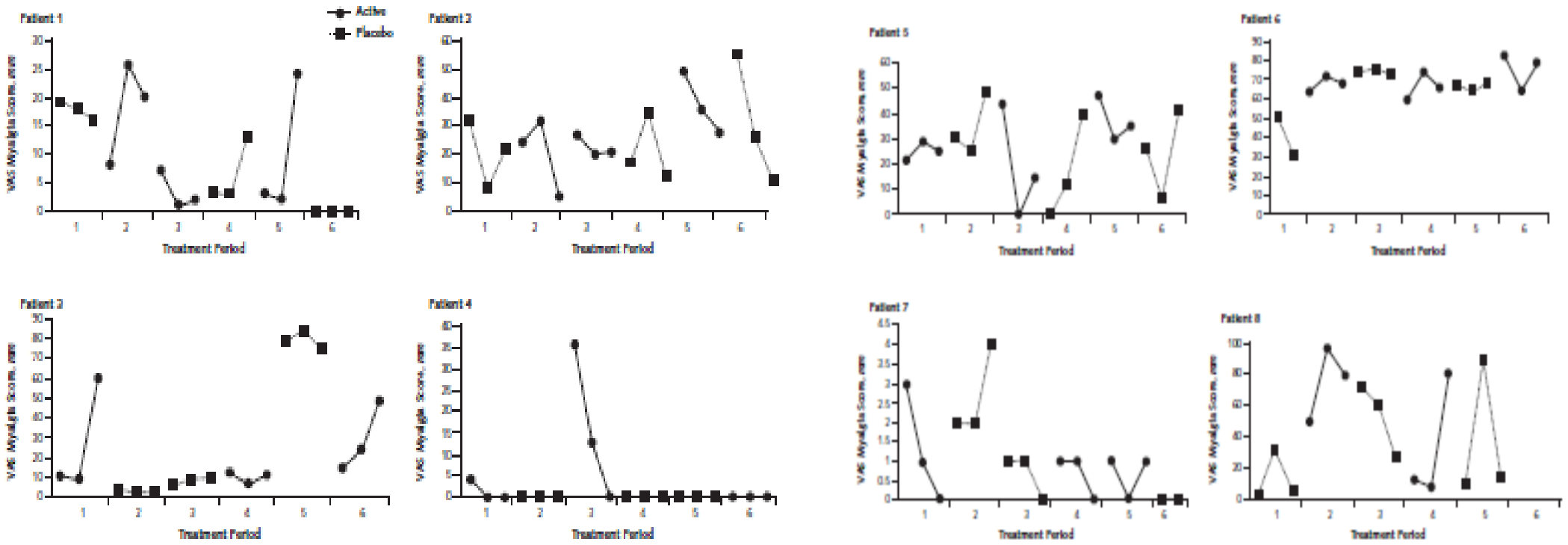
Mialgias: **9,4%** de los tratados con estatinas frente a un **4,6%** de los tratados con placebo refirieron mialgias (P = 0,052)

No diferencias en la capacidad de ejercicio o fuerza muscular entre ambos grupos



Parker BA, et al. Circulation. 2013;127:96-103

Ensayo ciego y randomizado estatina-placebo



Patient Number	Active Therapy	Symptom for Symptom-Specific VAS	Randomization Sequence	Completed Pairs, *n*	Compliance Rate, %
1	Atorvastatin, 10 mg once daily	Muscle pain	PA-AP-AP	3	97
2	Rosuvastatin, 5 mg once daily	Muscle pain	PA-AP-AP	3	92
3	Pravastatin, 10 mg once daily	Foot pain	AP-PA-PA	3	98
4	Rosuvastatin, 20 mg once daily	Lower back pain	AP-AP-PA	3	98
5	Rosuvastatin, 10 mg once weekly	Calf pain	AP-AP-AP	3	100
6	Rosuvastatin, 5 mg once daily	Muscle cramping	PA-PA-PA	3	100
7	Rosuvastatin, 10 mg once daily	Muscle weakness	AP-PA-AP	3	100
8	Atorvastatin, 10 mg once daily	Muscle cramping	PA-PA-PA	2	100

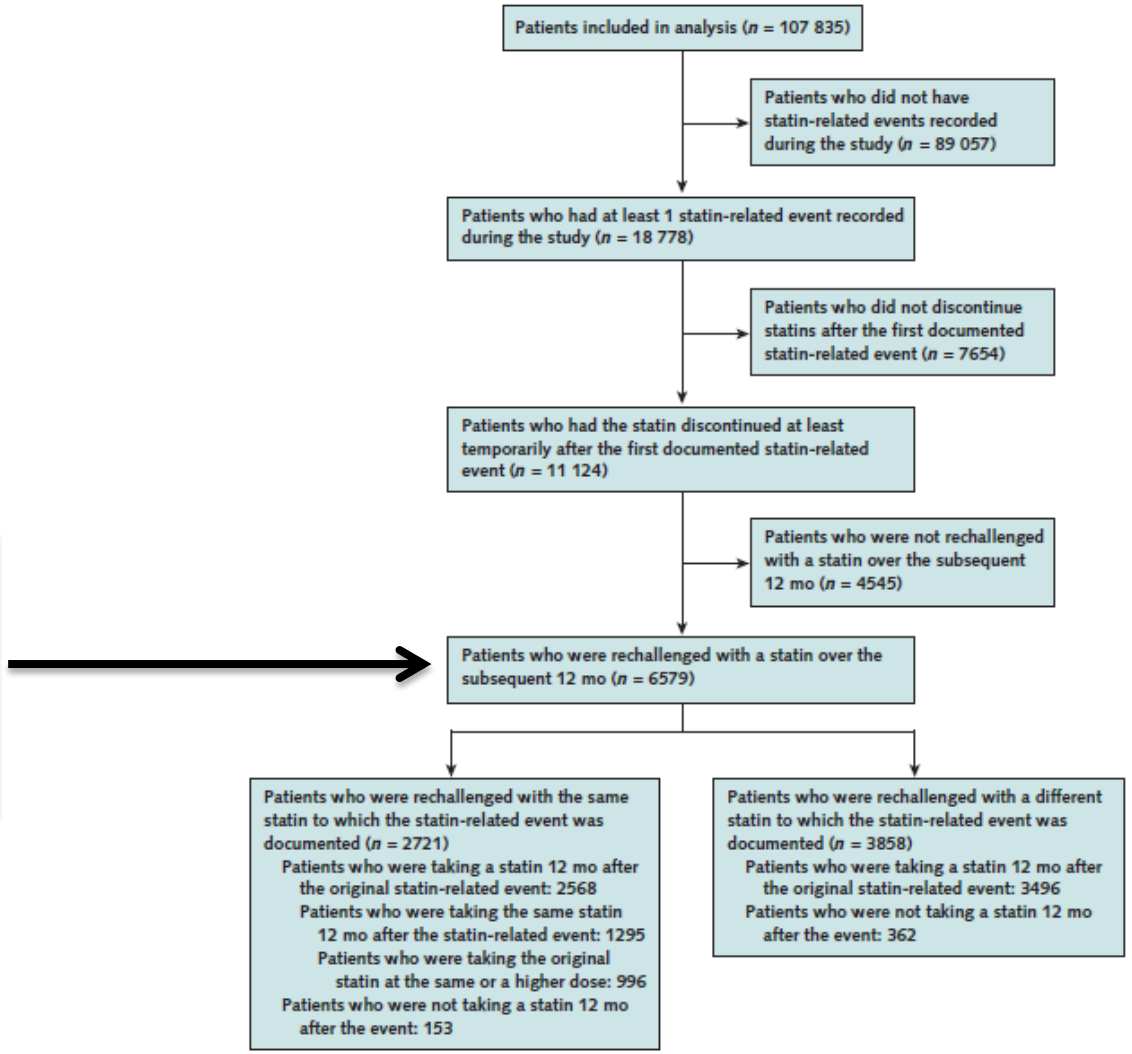
Joy TR, et al. Ann Intern Med. 2014;160:301-10.

Conclusión 5

Aunque esto es un lío es posible que algunos pacientes tratados con estatinas tengan un leve incremento en la tasa de mialgias

Suspensión de las estatinas en la práctica clínica habitual: Estudio de cohortes

El 92% de los pacientes que vuelven a recibir una estatina después de un efecto adverso, la siguen tomando 12 meses después



Zhang H, et al. Ann Intern Med. 2013;158:526-34.

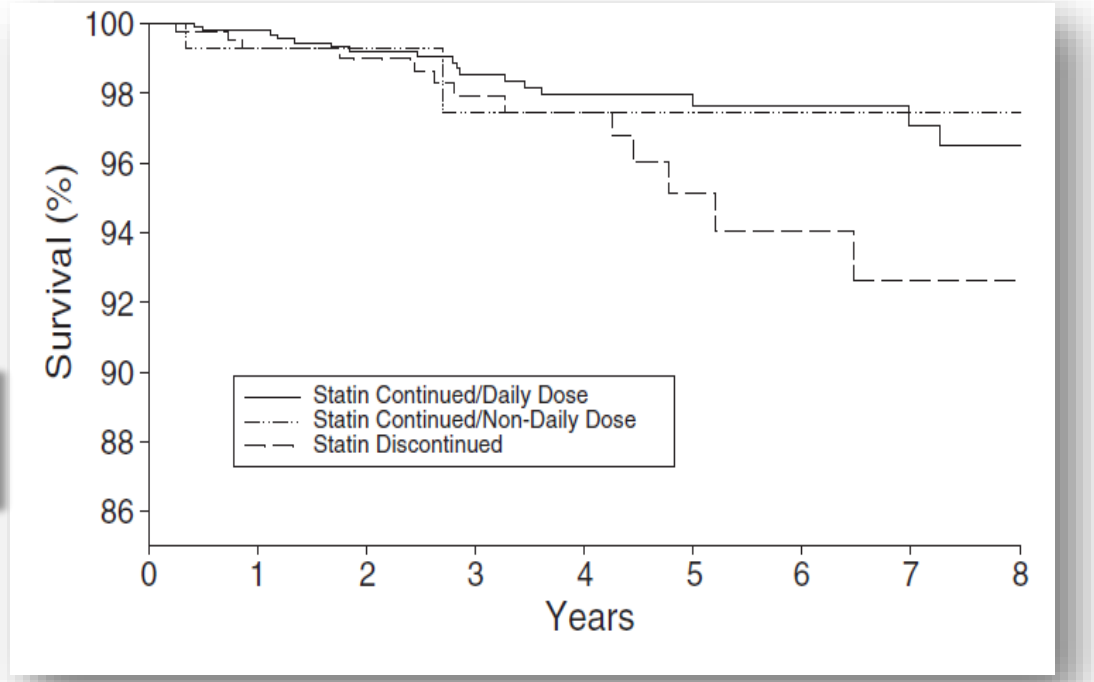
Estudio retrospectivo de pacientes remitidos por mialgias a clínicas de lípidos

1.605 pacientes con intolerancia documentada ≥ 2 estatinas distintas, remitidos a la Cleveland Clinic en un periodo de 15 años
Se analizó la situación actual

→ 442 (27,5%) sin estatinas → ↓ cLDL 8,3%

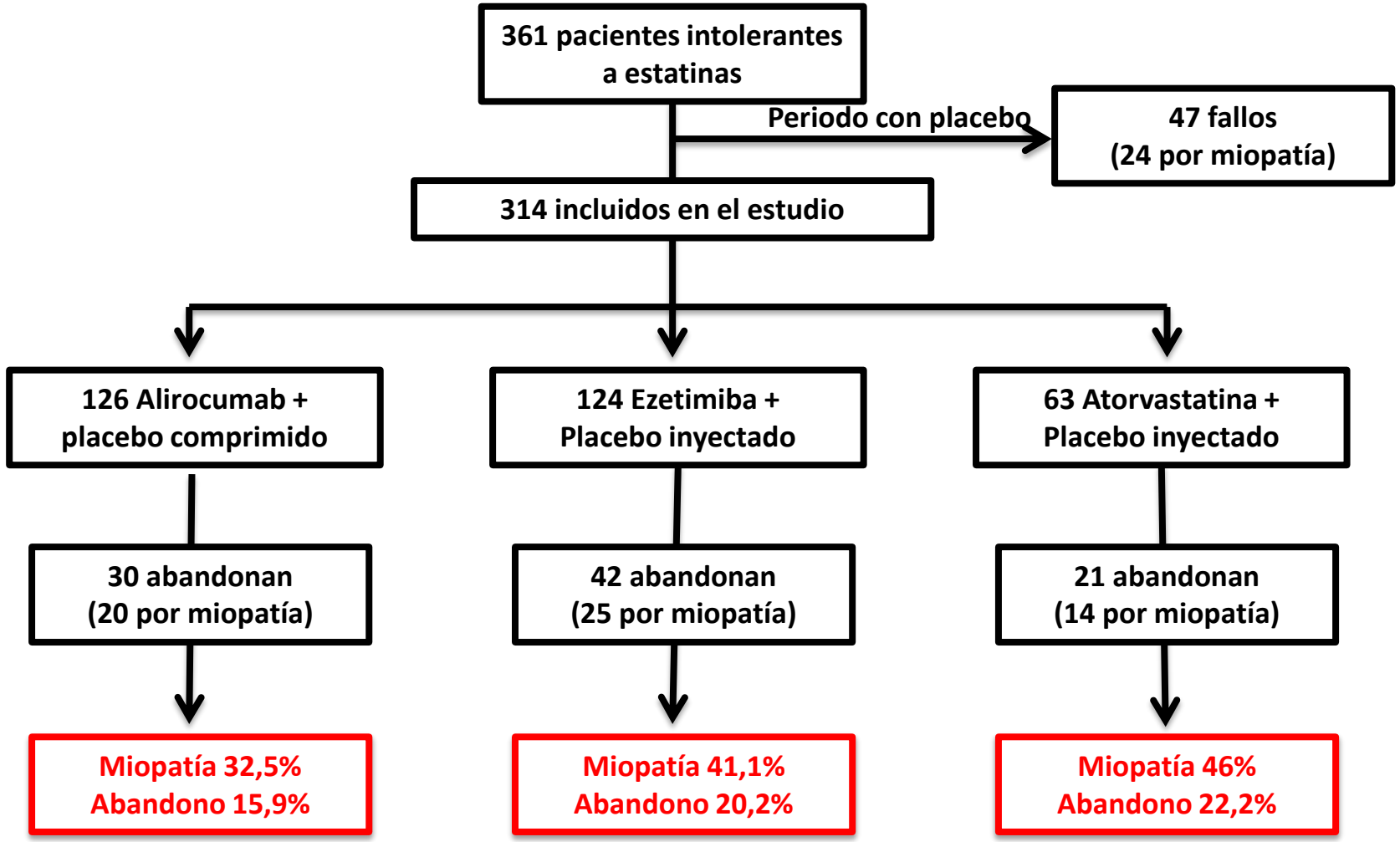
1014 (63,2%) estatina diaria → ↓ cLDL 27,7%

149 (9,3%) estatina días alternos → ↓ cLDL 21,3%



Mampuya WM, et al. Am Heart J. 2013;166:597-603.

Odyssey Alternative



Moriarity PM, et al. J Clin Lipidol. 2015;9:758-69.

Conclusión 6

La mayoría de los pacientes a los que se les vuelve a poner la estatina la toleran adecuadamente

¿Pero qué pasa entonces?

¿Existe o no la epidemia de miopatía asociada a estatinas?


kt


Morangos com Açúcar
O FILME
tvi
Banda Sonora Original

THE BLOG

Featuring fresh takes and real-time analysis from HuffPost's signature lineup of contributors

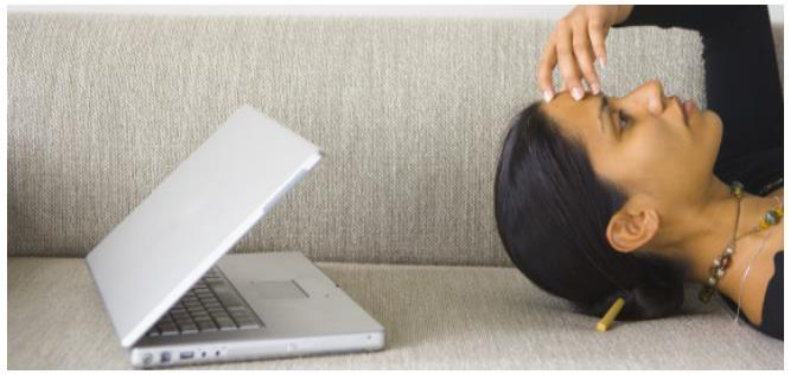


Blair King Become a fan

Environmental Scientist, Husband, Father

Wi-Fi Isn't Making You Sick, It's the Nocebo Effect

Posted: 10/22/2015 8:28 am EDT | Updated: 10/22/2015 8:59 am EDT



Journal of the American College of Cardiology
© 2007 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 49, No. 4, 2007
ISSN 0735-1097/07/$32.00
doi:10.1016/j.jacc.2006.09.036

VIEWPOINT **State-of-the-Art Paper**

Placebo and Nocebo in Cardiovascular Health

Implications for Healthcare, Research, and the Doctor-Patient Relationship

Brian Olshansky, MD

Iowa City, Iowa

SPECIAL COMMUNICATION

Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon

Arthur J. Barsky, MD
Ralph Saintfort, MD
Malcolm P. Rogers, MD
Jonathan F. Borus, MD

Patients taking active medications frequently experience adverse, nonspecific side effects that are not a direct result of the specific pharmacological action of the drug. Although this phenomenon is common, distressing, and costly, it is rarely studied and poorly understood. The nocebo phenomenon,

Downloaded from http://pmj.bmj.com/ on March 10, 2016 - Published by group.bmj.com

Review

The nocebo effect: patient expectations and medication side effects

Kate Faasse, Keith J Petrie

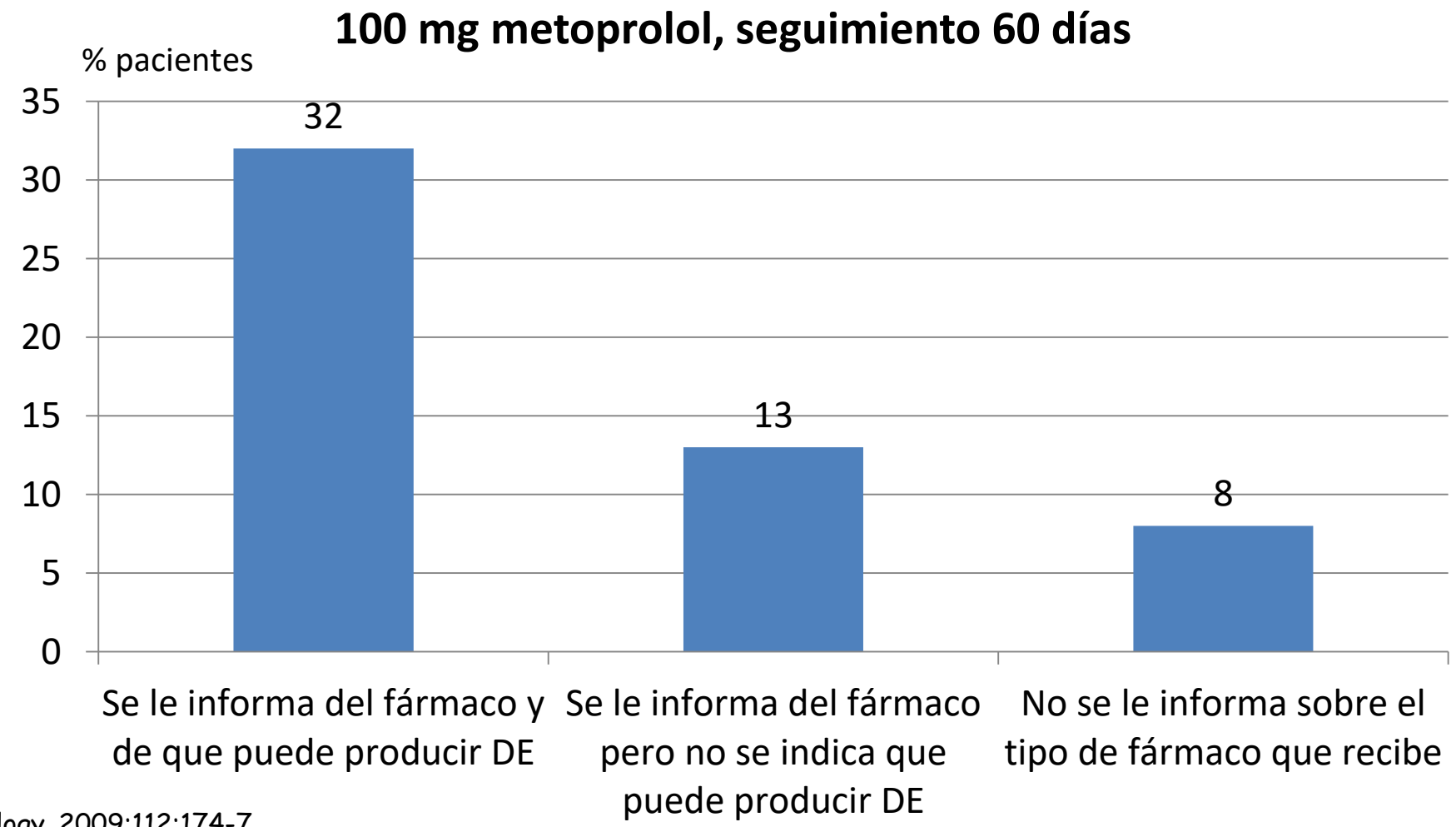


Se denomina **efecto nocebo** al efecto negativo de una medicación o un procedimiento inerte, por el simple hecho de creer que dicha medicación podría producir dichos efectos adversos.

El simple hecho de informar a un paciente sobre la posibilidad de que pueda desarrollar efectos adversos con una determinada medicación, puede aumentar dramáticamente el número de pacientes que los padecerán.

Kennedy WP. Med World. 1961;95:203-5.

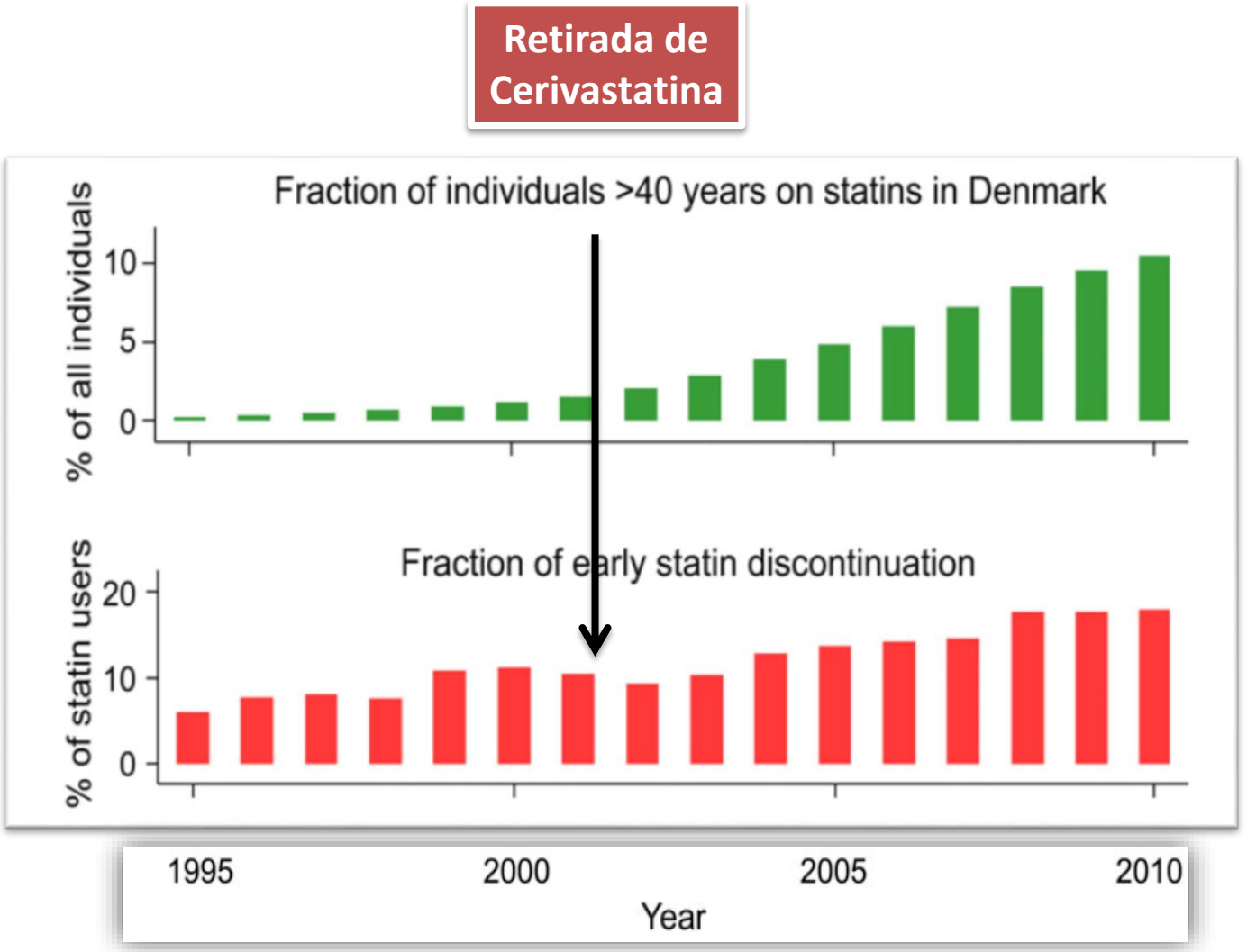
Betabloqueantes en varones hipertensos y disfunción eréctil



Cocco G, et al. Cardiology. 2009;112:174-7.

Utilización temporal y tasa de abandono de estatinas

Registro Danés



Nielsen SF, et al. Eur Heart J. 2016;37:908-16

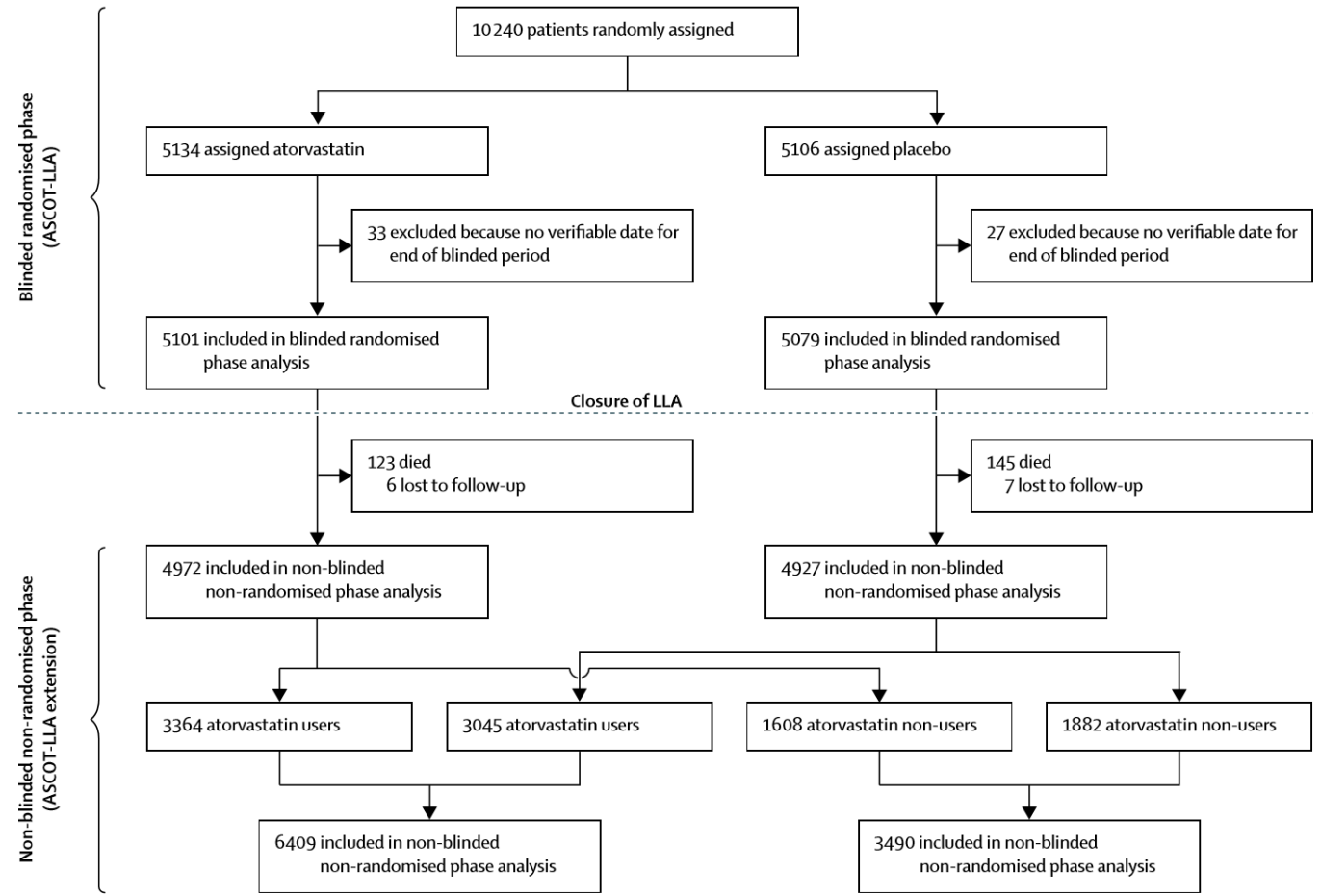
Relación entre la aparición de noticias favorables, desfavorables o neutras sobre estatinas en los medios de comunicación y tasa poblacional de abandono



Predictor	Odds ratio for early statin discontinuation with 95% confidence interval	*P*-value
Negative nationwide statin-related news story	1.09 (1.06–1.12)	9×10^{-9}
Neutral nationwide statin-related news story	0.98 (0.96–1.01)	0.16
Positive nationwide statin-related news story	0.92 (0.90–0.94)	7×10^{-15}

Nielsen SF, et al. Eur Heart J. 2016;37:908-16

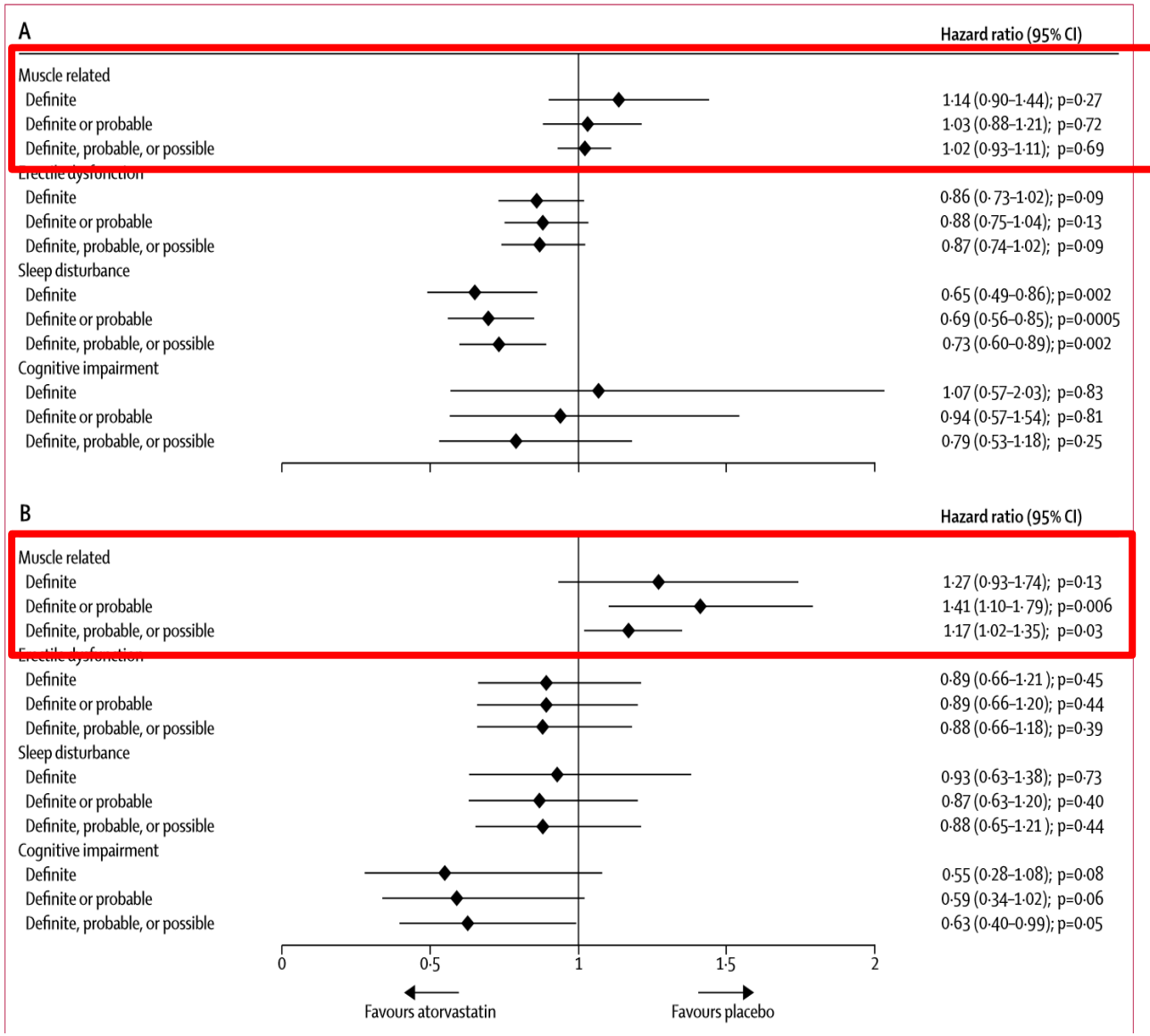
Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and



Riesgo de efectos adversos

	Blinded randomised phase (ASCOT-LLA)		Non-blinded non-randomised phase	
	Placebo (n=5079)	Atorvastatin (n=5101)	Atorvastatin non-user (n=3490)	Atorvastatin user (n=6409)
Muscle related				
Patients (n)	283	298	124	161
AE rate (% per annum)	2·00%	2·03%	1·00%	1·26%
HR (95% CI)	1	1·03 (0·88–1·21)	1	1·41 (1·10–1·79)
p value	..	0·72	..	0·006
Erectile dysfunction				
Patients (n)	302	272	99	88
AE rate (% per annum)	2·14%	1·86%	0·80%	0·68%
HR (95% CI)	1	0·88 (0·75–1·04)	1	0·89 (0·66–1·20)
p value	..	0·13	..	0·44
Sleep disturbance				
Patients (n)	210	149	82	72
AE rate (% per annum)	1·46%	1·00%	0·66%	0·56%
HR (95% CI)	1	0·69 (0·56–0·85)	1	0·87 (0·63–1·20)
p value	..	0·0005	..	0·40
Cognitive impairment				
Patients (n)	32	31	36	22
AE rate (% per annum)	0·22%	0·20%	0·29%	0·17%
HR (95% CI)	1	0·94 (0·57–1·54)	1	0·59 (0·34–1·02)
p value	..	0·81	..	0·06

First event only in each phase reported; definite and probable AEs reported; number of patients with at least one event reported. AE=adverse event. HR=hazard ratio.



Gupta A, et al. Lancet. 2017;389:2473-81.

Conclusiones

- La tasa de mialgias es alta en la población general. Es posible que las estatinas efectivamente la aumenten muy levemente.
- La mayoría de personas que presentan mialgias con estatinas no las tendrían si recibieran la medicación de forma ciega, o las tendrían aunque recibieran placebo.
- A pesar de todo, entre 1/30–50 personas abandonan el tratamiento con estatinas como consecuencia de efectos adversos; reales o irreales.

Conclusiones

- Probablemente más de tres cuartas partes de ellos tolerarían una estatina a dosis plena o a dosis intermitente si fuera de nuevo reintroducida.

- Para el resto, se precisan nuevas alternativas terapéuticas.

