ESC European Society of Cardiology

European Heart Journal (2022) **00**, 1–16
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015

META-ANALYSIS
Dyslipidaemias

Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis

Ibadete Bytyçi [1,2], Peter E. Penson [3,4], Dimitri P. Mikhailidis[5], Nathan D. Wong[6], Adrian V. Hernandez[7,8], Amirhossein Sahebkar[9,10,11], Paul D. Thompson[12,13], Mohsen Mazidi[14,15], Jacek Rysz[16], Daniel Pella[17], Željko Reiner[18], Peter P. Toth[19,20], Maciej Banach [21,22]*, and on behalf of the Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP)

Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Hassan Chaban
Residencia de Cardiología
Hospital Cosme Argerich
28/03/2022

INTRODUCCIÓN

- La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, a pesar de la mejoría continua del tratamiento médico, del diagnóstico y del control de los factores de riesgo.

- El tratamiento con estatinas confiere beneficios significativos en la mortalidad y la morbilidad tanto en el prevención primaria y secundaria de la ECV.

- La falta de adherencia y la interrupción del tratamiento con estatinas es un problema constante en todo el mundo.

INTRODUCCIÓN

La causa más común de interrupción del tratamiento con estatinas son los síntomas musculares asociados a las estatinas (SAMS). Otros posibles efectos adversos relacionados con las estatinas incluyen trastornos neurocognitivos, hepatotoxicidad, accidente cerebrovascular hemorrágico y toxicidad renal.

INTRODUCCIÓN

- La prevalencia de la intolerancia a la estatinas (IE) es ampliamente debatida.
- Ensayos aleatorizados controlados: 5 al 7%.
- Estudios de cohortes: hasta el 30 % de los pacientes tratados.
- Sobrestimación o subestimación de síntomas.
- Síntomas atribuibles al efecto nocebo/drucebo.

INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente meta-análisis fue estimar la prevalencia de la IE, su prevalencia acorde con varios criterios diagnósticos, en diferentes entornos de enfermedad, e identificar posibles factores de riesgo para la IE.

MÉTODOS

- Meta-análisis.

- Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos desde el inicio hasta el 31 de mayo de 2021: PubMed-Medline, EMBASE, Scopus, Google Scholar, el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados y ClinicalTrial.gov.

MÉTODOS

Artículos elegibles: si informaban la prevalencia de la IE en prevención primaria o secundaria sumado a:

Criterios de Inclusión:

- Ensayos o cohortes que informaban de IE.
- Al menos 100 participantes incluidos en el análisis.
- Criterios disponibles para el diagnóstico de IE.

Criterios de Exclusión:

- Estudios con metodologías poco claras para obtener las estimaciones de la frecuencia de IE.
- Estudios que investigaron una estatina que se retiró del mercado.
- Ensayos en curso (a menos que informaran resultados intermedios relevantes).
- Estudios que solo investigaron la suspensión de estatinas sin especificar intolerancia.
- Seguimiento corto (<1,5 meses/6 semanas).

MÉTODOS

PUNTOS FINALES

Punto final primario: prevalencia general y la prevalencia basada en cada uno de los criterios diagnósticos internacionales: la Asociación Nacional de Lípidos (NLA), la Sociedad Europea de Ateroesclerosis (EAS) y el Panel Internacional de Expertos en Lípidos (ILEP).

Punto final secundario: prevalencia de IE en grupos de pacientes con diferentes enfermedades y el análisis de la asociación entre los posibles factores/ condiciones de riesgo y el riesgo de IE.

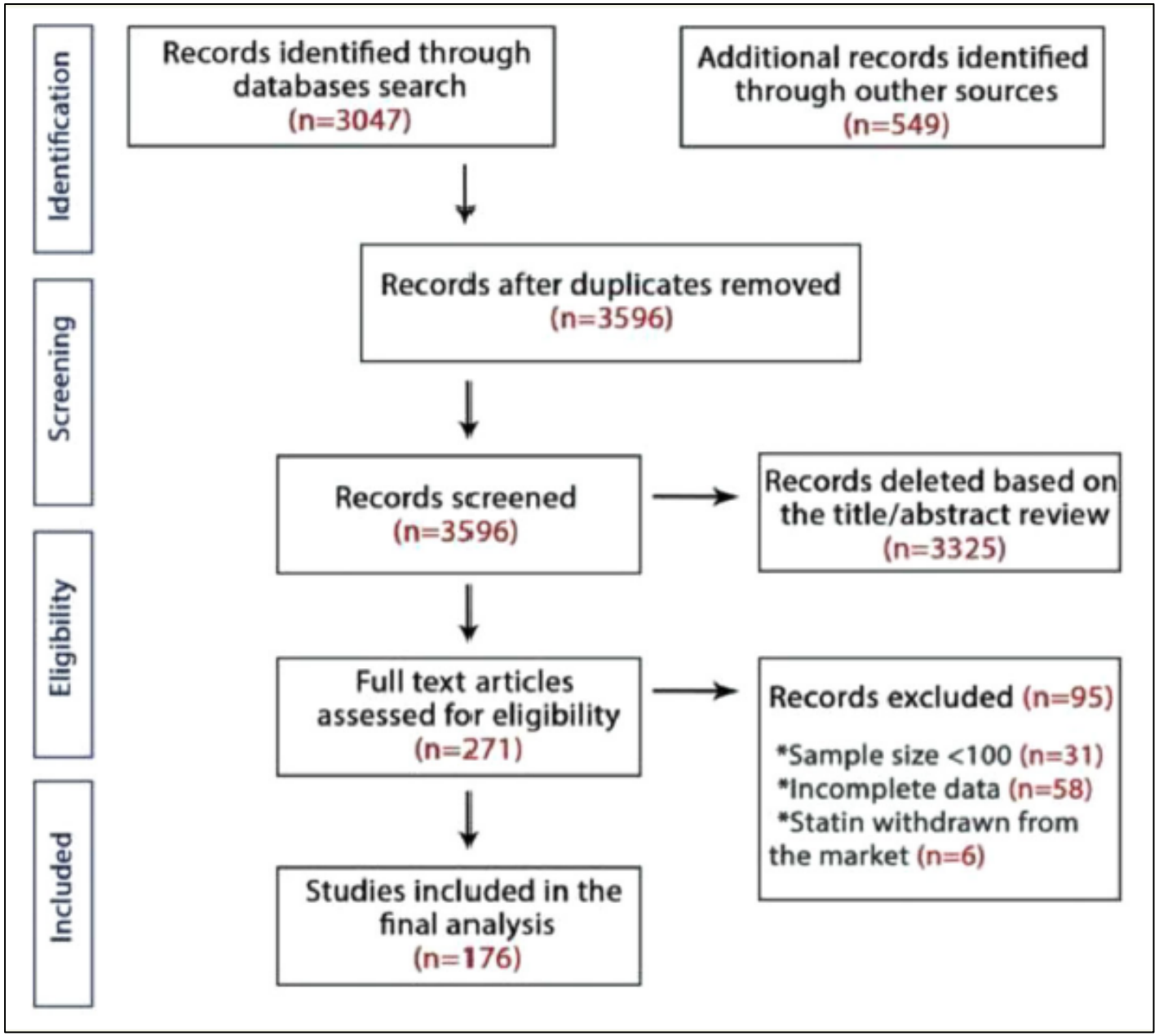
MÉTODOS
DEFINICIÓN DE IE

- **NLA:** efectos adversos relacionados con la calidad de vida, que conducen a la decisión de disminuir o suspender el uso de un fármaco que de otro modo sería beneficioso.

- **ILEP:** incapacidad de tolerar una dosis de estatina requerida para reducir suficientemente el riesgo CV de una persona a partir de su riesgo inicial y que podría resultar de diferentes efectos secundarios relacionados con las estatinas.

- **EAS:** la evaluación de la probabilidad de que el SAMS se deba a una estatina teniendo en cuenta la naturaleza de los síntomas musculares, la elevación de los niveles de CK y su asociación temporal con el inicio, la interrupción y la re-exposición a la estatina.

RESULTADOS


Identification
Screening
Eligibility
Included
Records identified through databases search (n=3047)
Additional records identified through outher sources (n=549)
Records after duplicates removed (n=3596)
Records screened (n=3596)
Records deleted based on the title/abstract review (n=3325)
Full text articles assessed for eligibility (n=271)
Records excluded (n=95)
*Sample size <100 (n=31)
*Incomplete data (n=58)
*Statin withdrawn from the market (n=6)
Studies included in the final analysis (n=176)

	All studies	RCT studies	Cohort studies	Primary prevention	Secondary prevention	Combined patients
No. of studies	176	112	64	93	54	29
Overall prevalence, % (95% CI)	9.1 (8.0–10)	4.9 (4.0–6.0)	17 (14–19)	8.2 (6.0–10)	9.1 (6.0–11)	18 (14–21)
NLA	7.0 (6.0–8.0)	4.8 (3.0–6.0)	11 (6.0–16)	7.5 (5.0–9.8)	8.7 (5.9–11)	16 (11–19)
ILEP	6.7 (5.0–8.0)	4.9 (3.5–6.2)	10 (7.2–15)	7.3 (5.0–9.1)	8.1 (6.0–11)	15.3 (10–18)
EAS	5.9 (4.0–7.0)	3.8 (2.4–5.4)	8.4 (5.7–11)	6.2 (4.8–8.9)	5.5 (4.0–9.1)	12 (9.1–17)
Sample size, *n*	4 143 517	195 575	3 947 942	1 726 384	1 166 745	1 250 388
Female sex, %	40.9	38.6	43.1	44.4	31.2	47.3
Age, years, mean ± SD	60.54 ± 8.88	59.2 ± 8.12	61.9 ± 7.89	58.3 ± 7.12	62.9 ± 9.1	62.9 ± 9.1
Race, %						
White or Caucasian	81.1	78	80	81	85	82
Black	8.2	6.2	11	7.5	3.3	11.9
Asian	5.1	6.1	3.2	6.2	2.9	5.1
Hispanic	4.5	8	5.4	4.9	4.5	0.6
Other	1.2	1.7	0.3	0.4	0.3	0.4

RESULTADOS
PUNTO FINAL PRIMARIO

Prevalencia agrupada de IE:
9,1%
(IC95%: 8,0–10%)

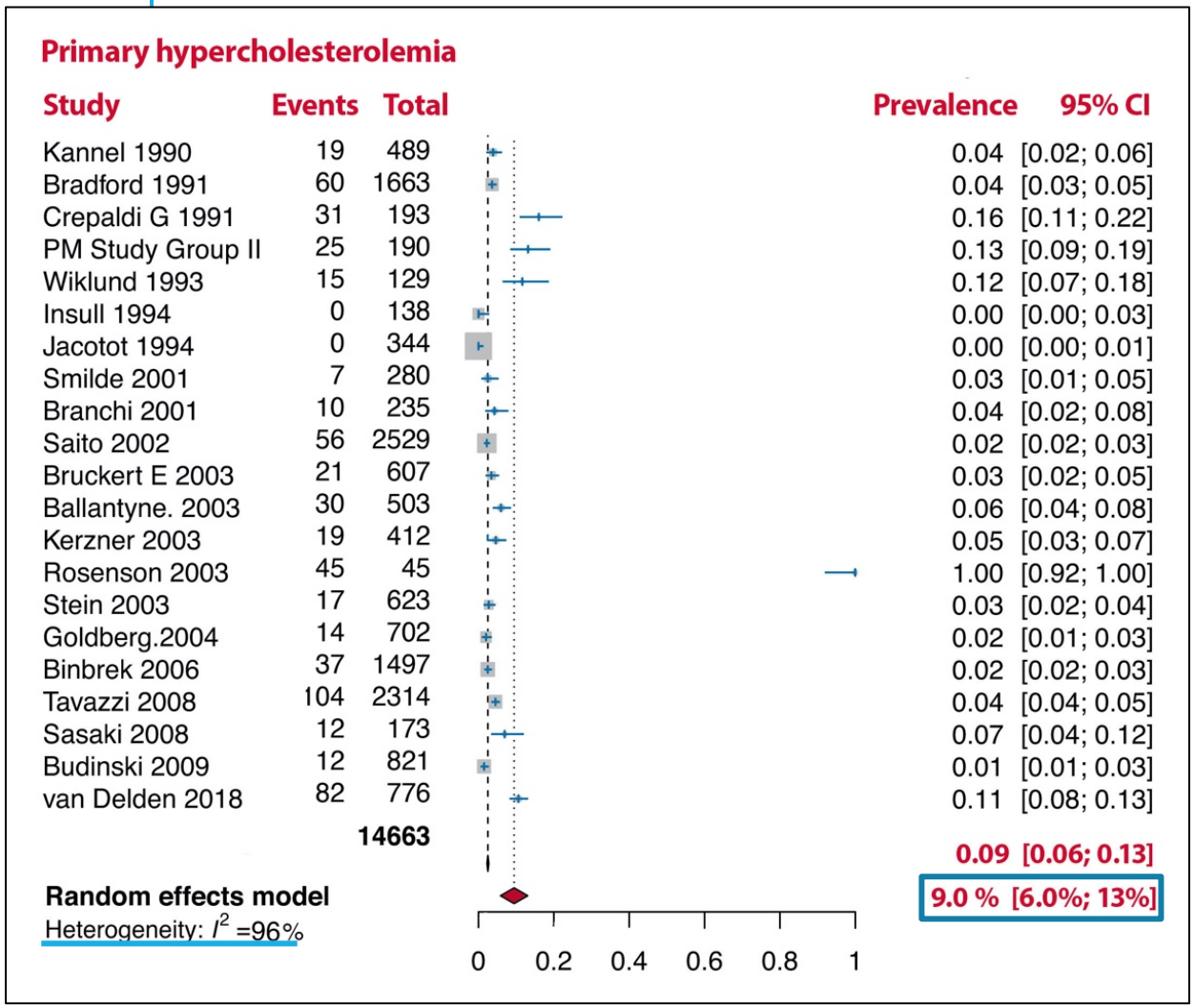
NLA:
7,0%
(IC95%: 6,0–8%)

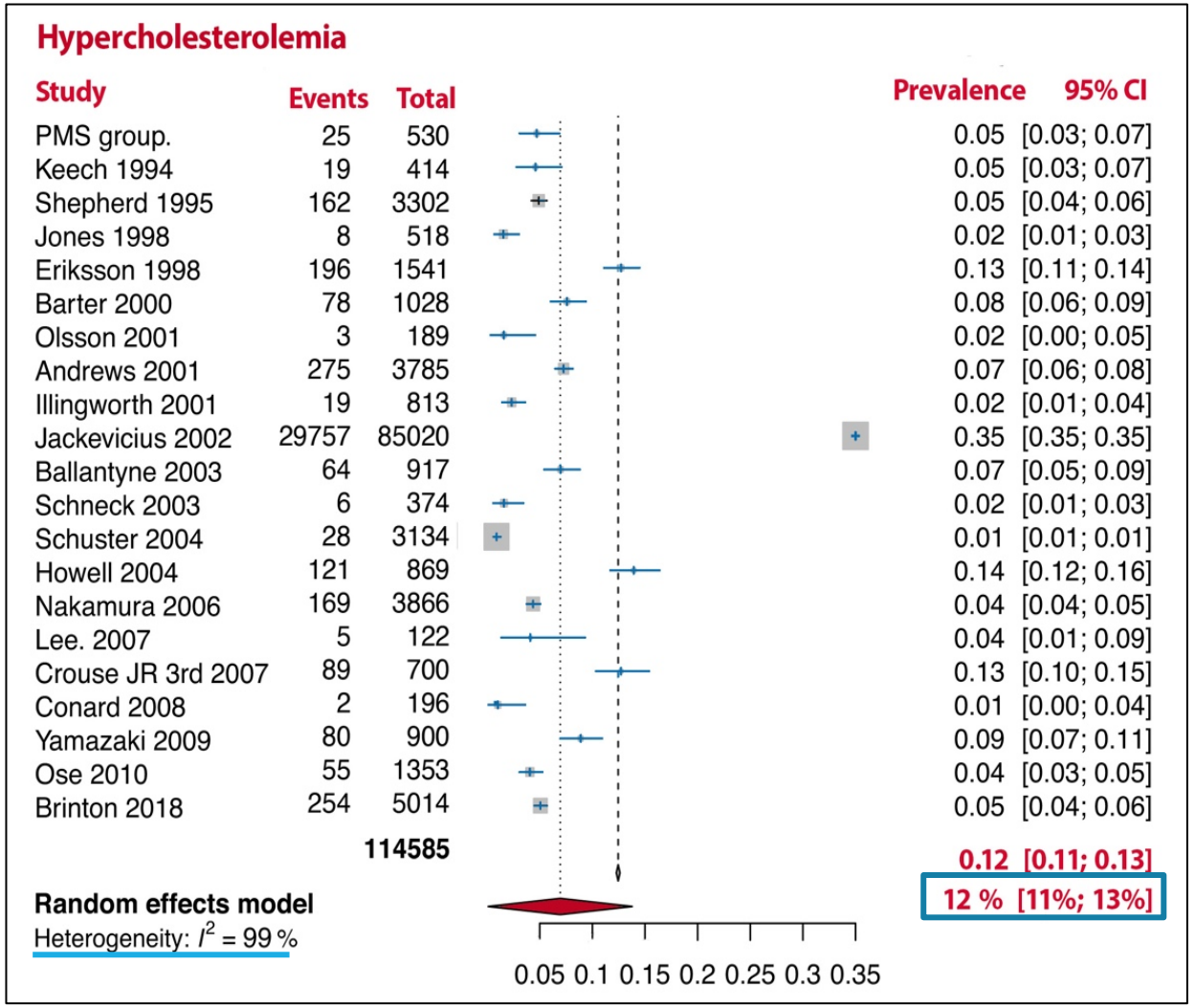
ILEP:
6,7%
(IC95%: 5,0-8,0%)

EAS:
5,9%
(IC95%: 4,0–7,0%)

RESULTADOS

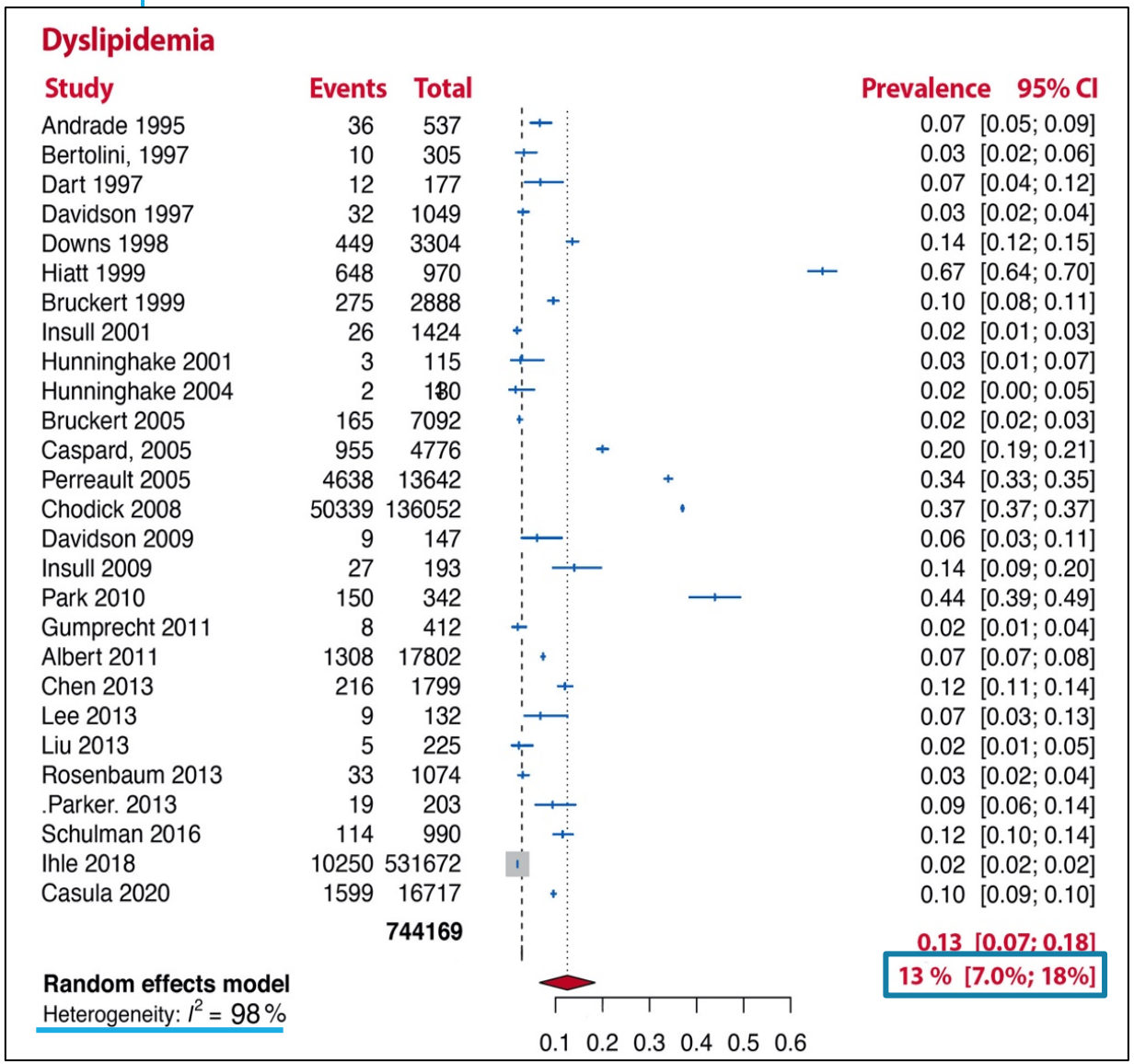
PUNTO FINAL SECUNDARIO

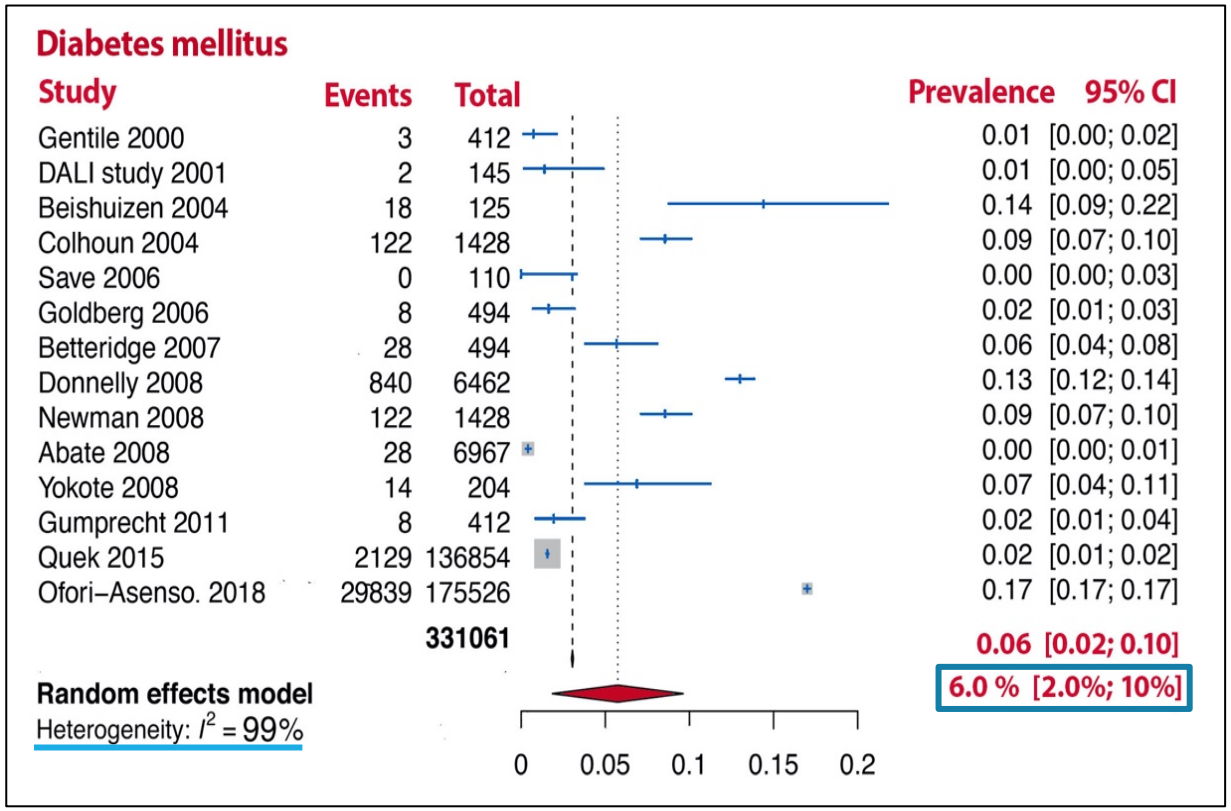




RESULTADOS

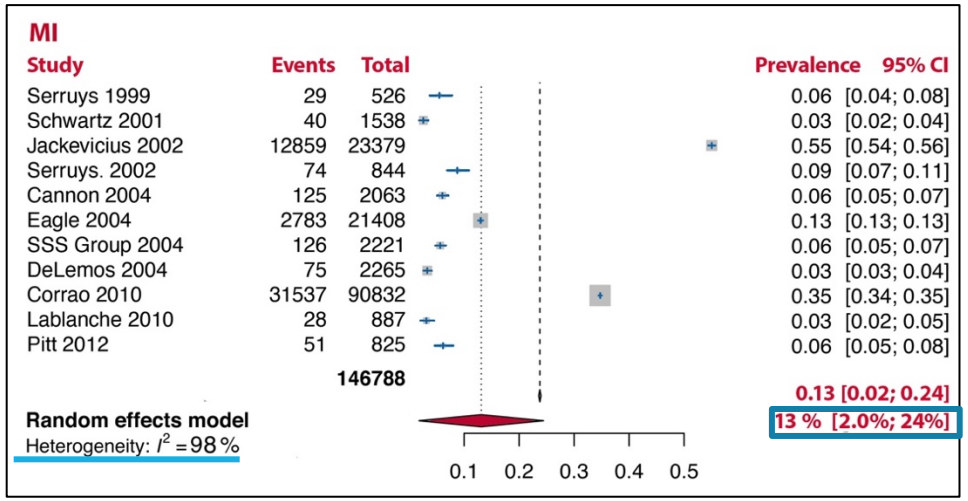
PUNTO FINAL SECUNDARIO

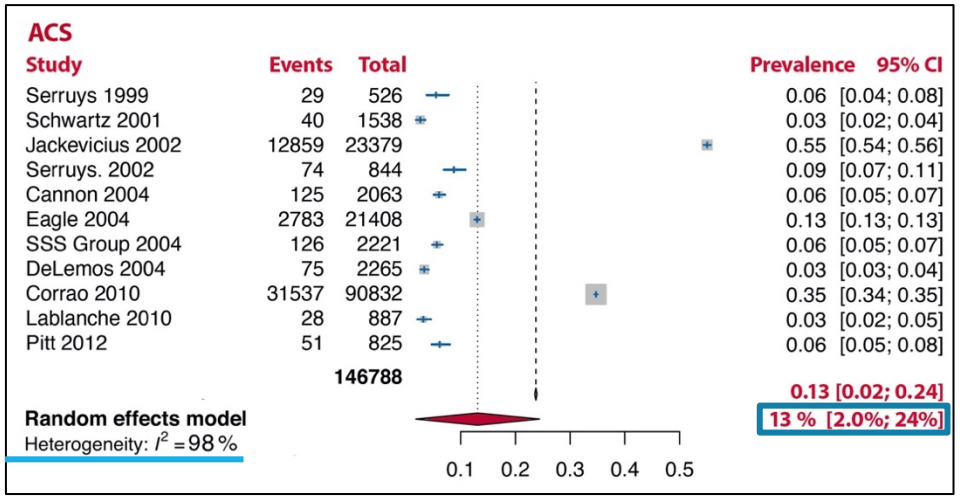


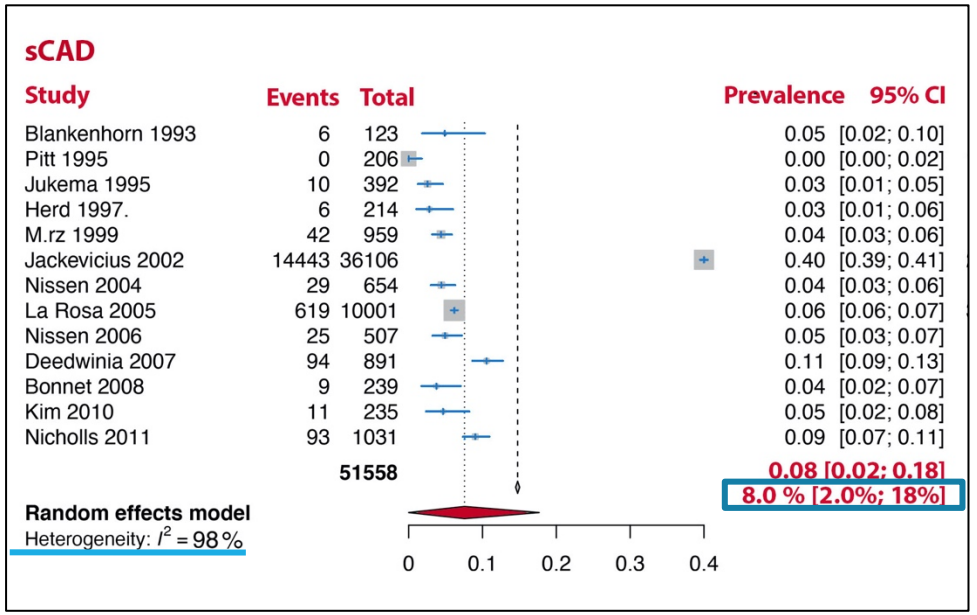


RESULTADOS

PUNTO FINAL SECUNDARIO

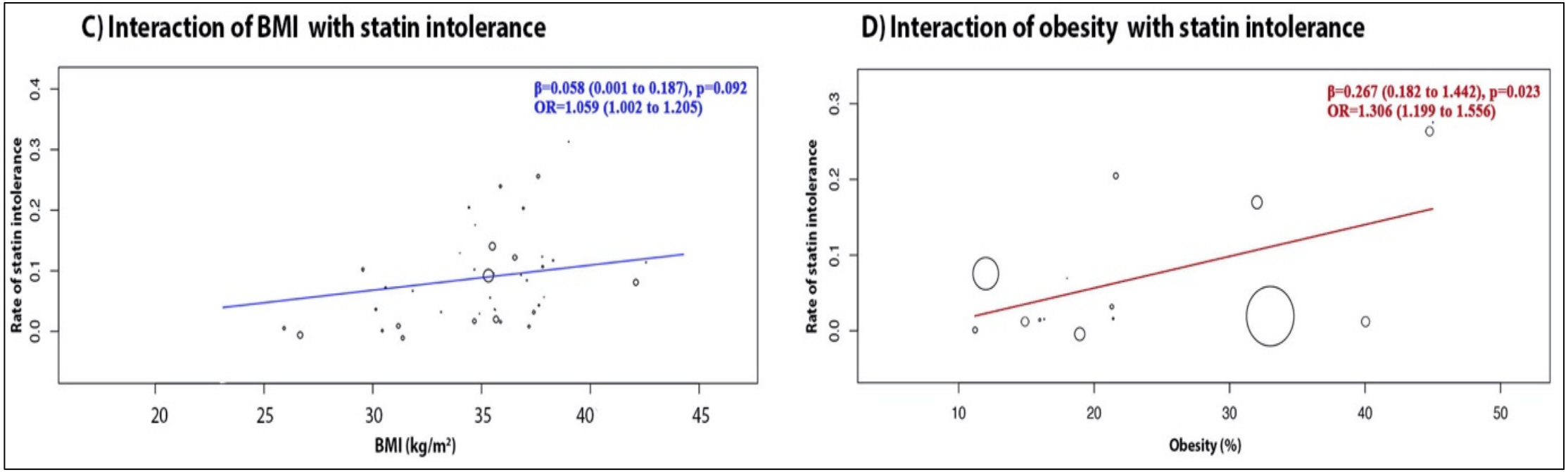






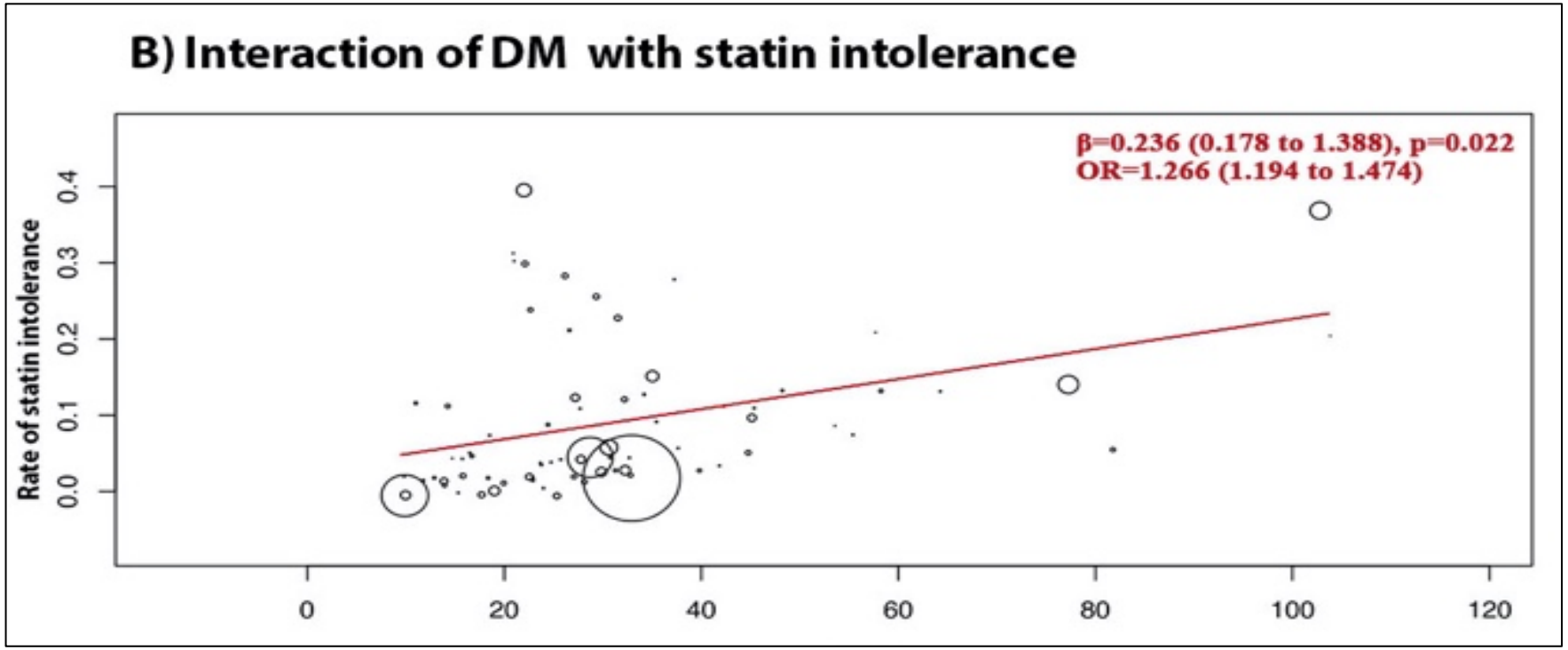
RESULTADOS

PUNTO FINAL SECUNDARIO



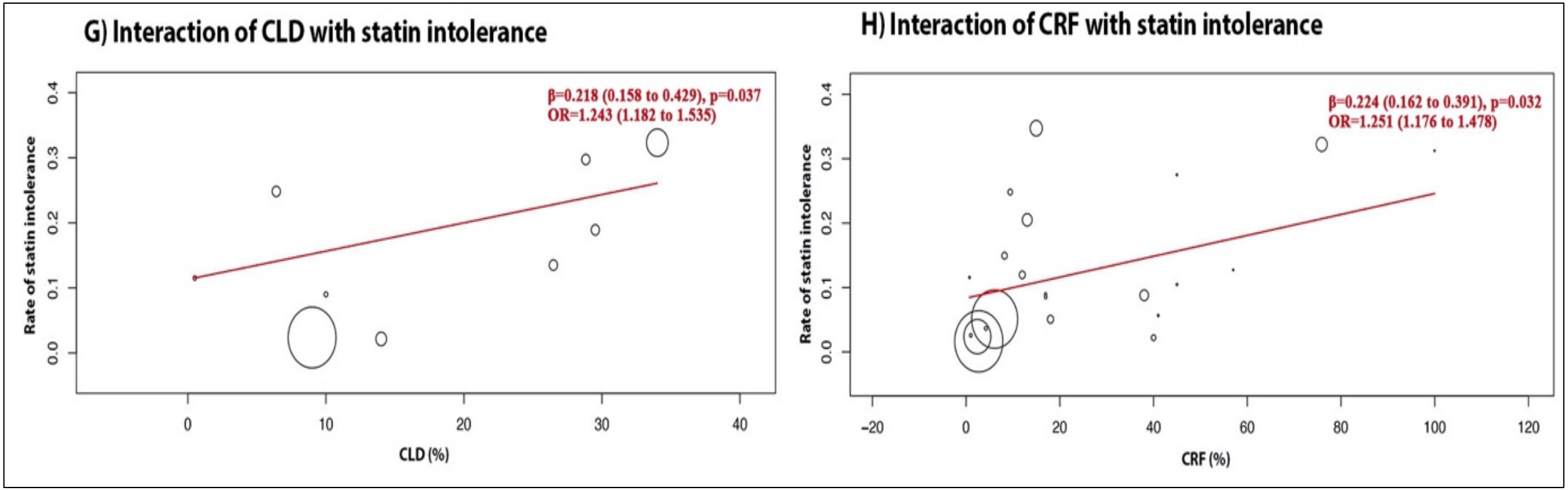
RESULTADOS

PUNTO FINAL SECUNDARIO



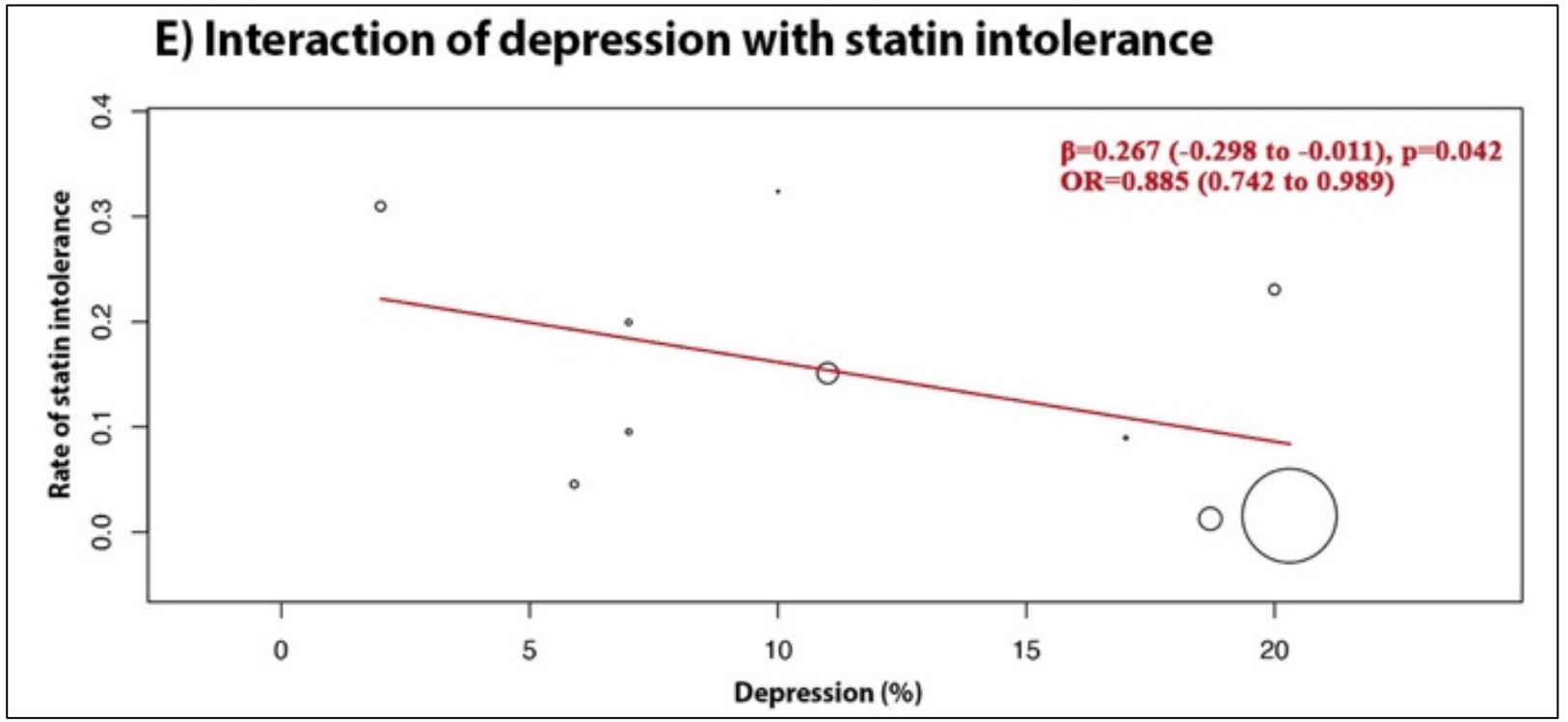
RESULTADOS

PUNTO FINAL SECUNDARIO



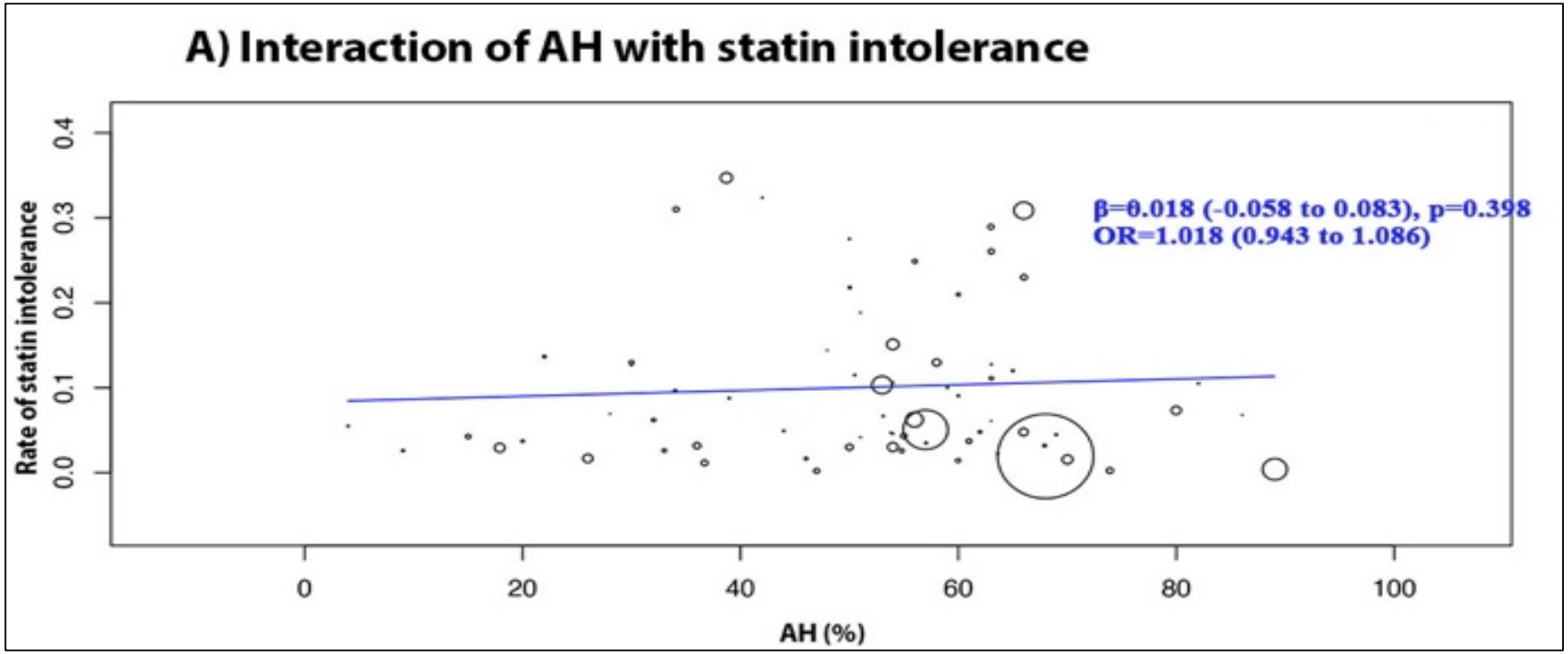
RESULTADOS

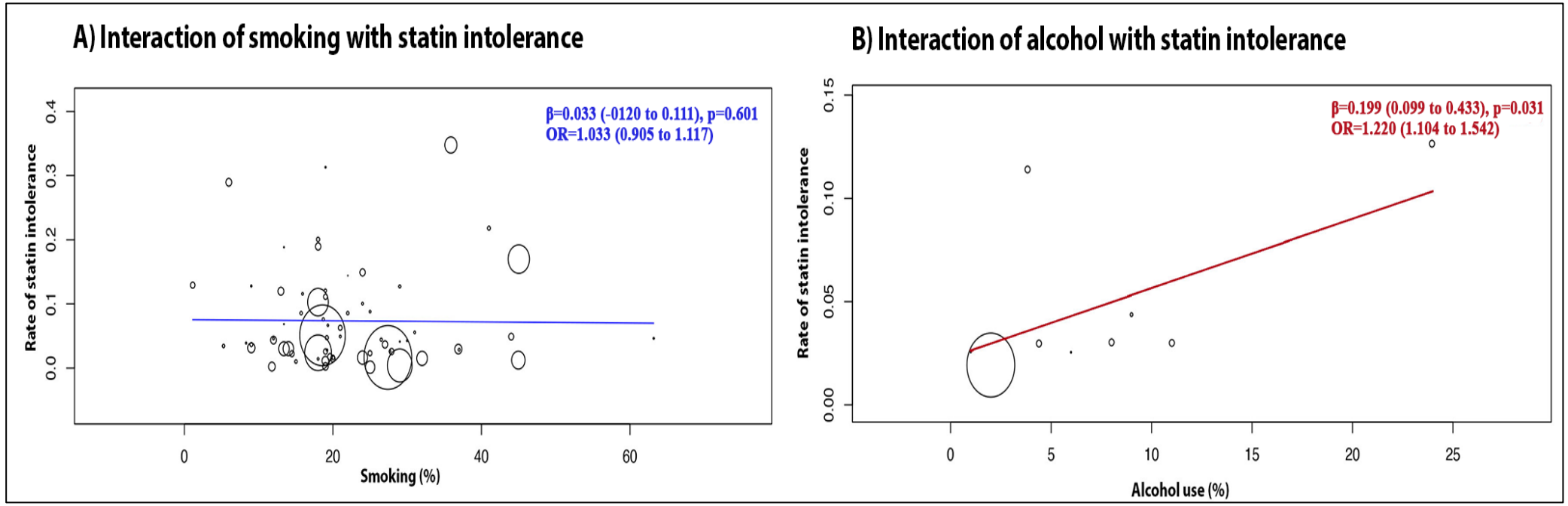
PUNTO FINAL SECUNDARIO

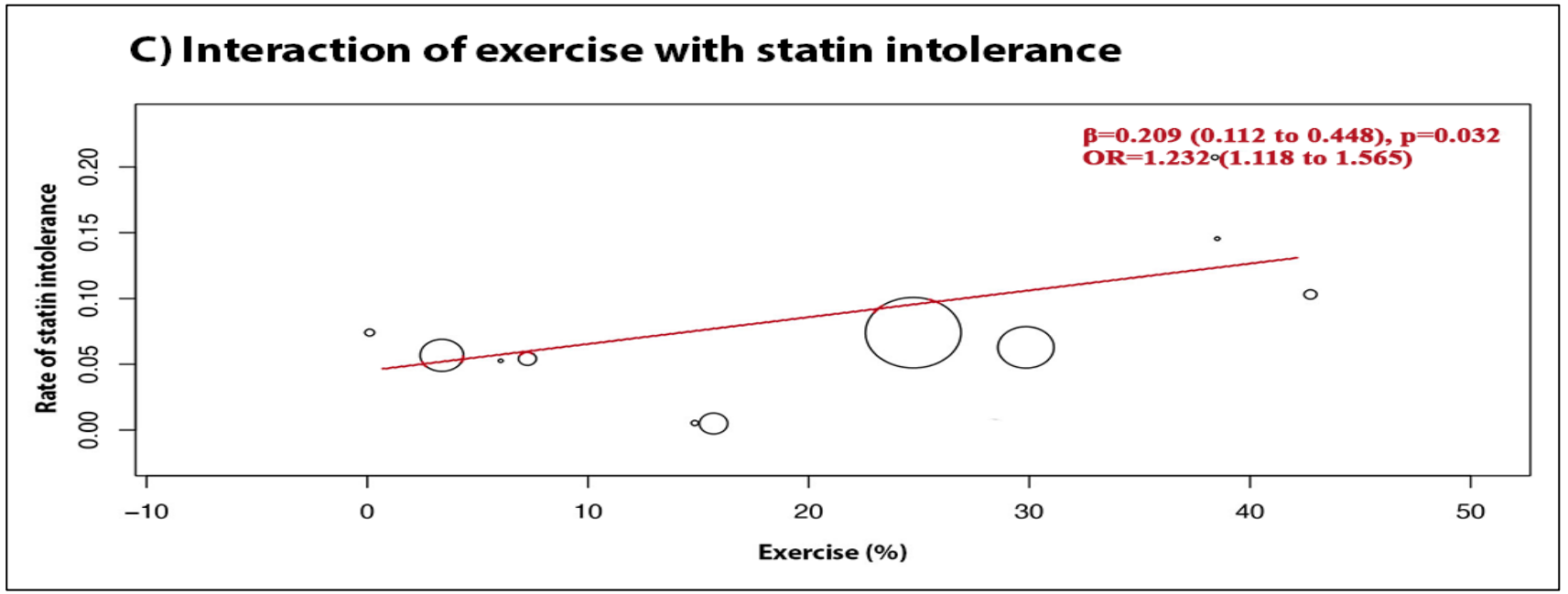


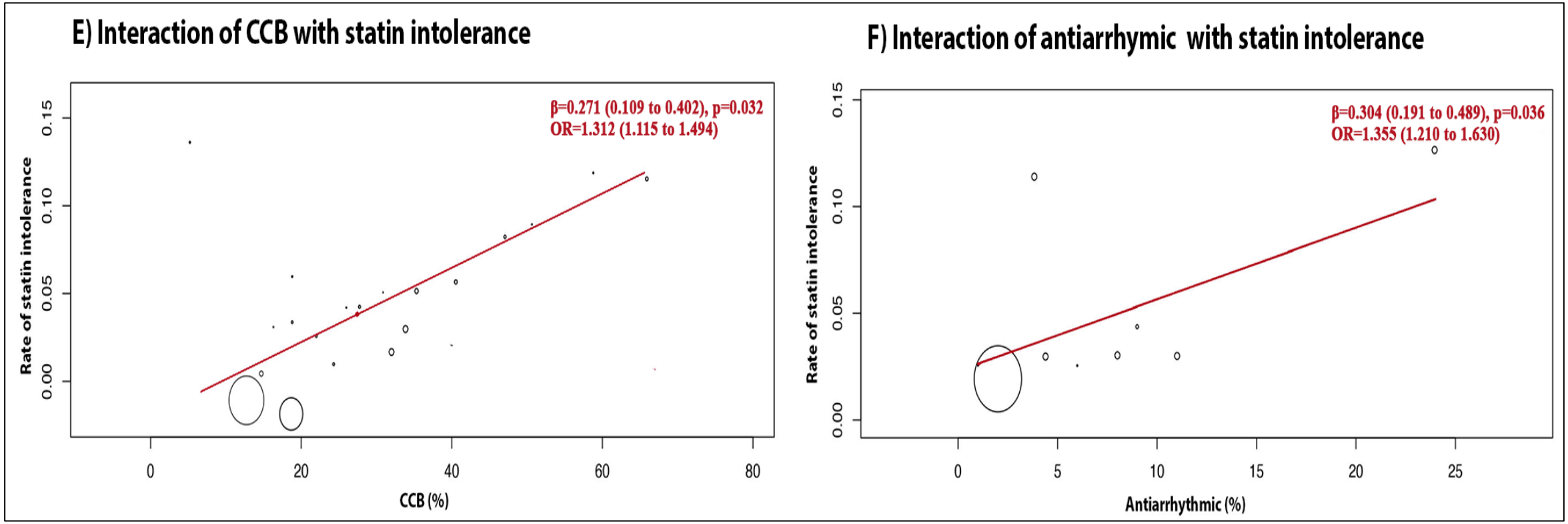
RESULTADOS

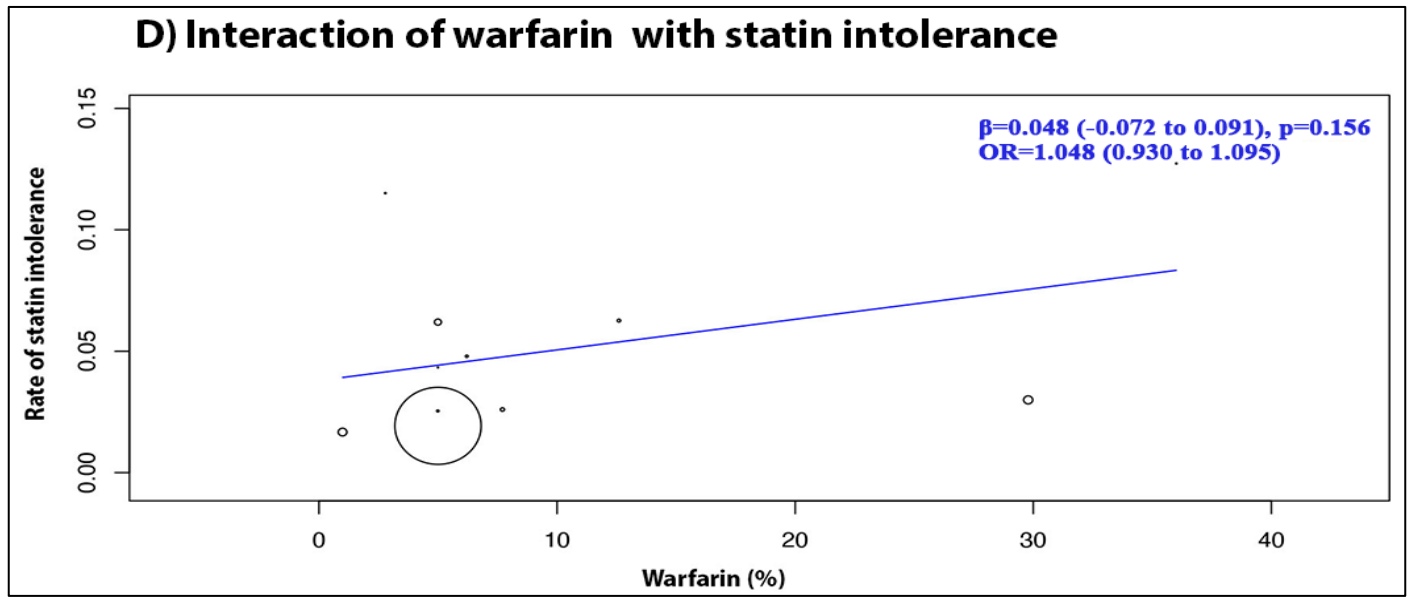
PUNTO FINAL SECUNDARIO




A) Interaction of smoking with statin intolerance
β=0.033 (-0120 to 0.111), p=0.601
OR=1.033 (0.905 to 1.117)
Rate of statin intolerance
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0
20
40
60
Smoking (%)
B) Interaction of alcohol with statin intolerance
β=0.199 (0.099 to 0.433), p=0.031
OR=1.220 (1.104 to 1.542)
Rate of statin intolerance
0.00
0.05
0.10
0.15
0
5
10
15
20
25
Alcohol use (%)

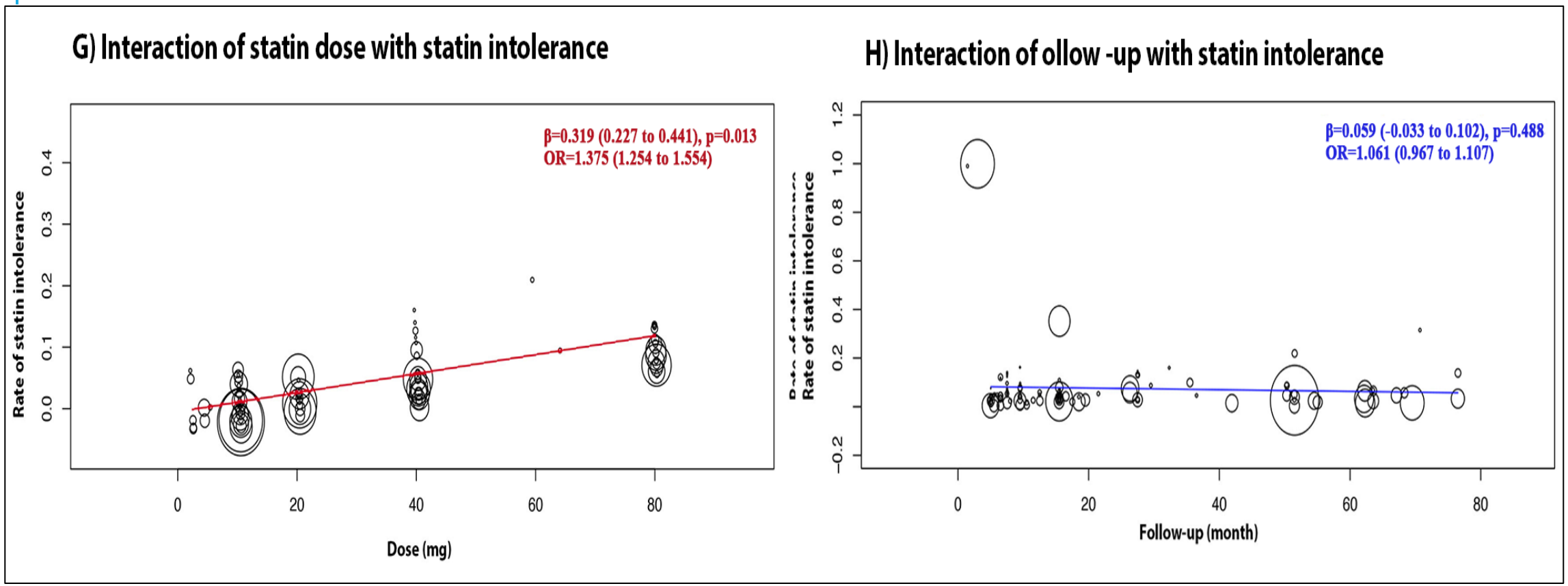

C) Interaction of exercise with statin intolerance
β=0.209 (0.112 to 0.448), p=0.032
OR=1.232 (1.118 to 1.565)
Rate of statin intolerance
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
−10
0
10
20
30
40
50
Exercise (%)


E) Interaction of CCB with statin intolerance
β=0.271 (0.109 to 0.402), p=0.032
OR=1.312 (1.115 to 1.494)
Rate of statin intolerance
0.00
0.05
0.10
0.15
0
20
40
60
80
CCB (%)
F) Interaction of antiarrhymic with statin intolerance
β=0.304 (0.191 to 0.489), p=0.036
OR=1.355 (1.210 to 1.630)
Rate of statin intolerance
0.00
0.05
0.10
0.15
0
5
10
15
20
25
Antiarrhythmic (%)


D) Interaction of warfarin with statin intolerance
β=0.048 (-0.072 to 0.091), p=0.156
OR=1.048 (0.930 to 1.095)
Rate of statin intolerance
0.00
0.05
0.10
0.15
0
10
20
30
40
Warfarin (%)

RESULTADOS

PUNTO FINAL SECUNDARIO



DISCUSIÓN

- Los resultados del presente meta-análisis mostraron que la prevalencia mundial de IE es del 9,1%, independientemente de la definición aplicada.

- La intolerancia a las estatinas y la interrupción del tratamiento con estatinas es un problema clínico actual en todo el mundo que se asocia con un tratamiento hipolipemiante subóptimo y un alto riesgo de primeros eventos CV y recurrentes.

- Numerosos estudios, revisiones sistemáticas y meta-análisis han demostrado una asociación entre la falta de adherencia y la interrupción de las estatinas y el riesgo de ECV y mortalidad.

DISCUSIÓN

- Existe un debate sobre la definición de IE.
- La prevalencia agrupada de este análisis no mostró diferencias significativas entre las definiciones de EAS, NLA e ILEP.
- La prevalencia de IE en los estudios de cohortes fue significativamente mayor que la informada en los ensayos aleatorizados, lo cual está asociado con grandes dificultades para el diagnóstico correcto de IE en la práctica clínica y la falta de posibilidad de utilizar un nuevo enfoque de un ensayo o incluso un diseño cruzado.
- Esto también sugiere que la prevalencia de IE está sobreestimada en datos de la vida real.

DISCUSIÓN

- Algunos estudios previos informaron tasas de adherencia sustancialmente más bajas en prevención primaria en comparación con pacientes con ECV o después de un infarto de miocardio.

- En contraste, el subanálisis de la prevalencia agrupada de IE en prevención primaria y secundaria no encontró una diferencia significativa (8,2 vs 9,1%).

- Sin embargo, en estudios observacionales de cohortes que incluyeron pacientes mixtos (prevención tanto primaria como secundaria), la prevalencia agrupada de IE fue el doble (18%).

- Este hallazgo sugiere que tales estudios sobrestiman la prevalencia de IE.

DISCUSIÓN

- Debido a que las estatinas son el gold standard para el tratamiento de la dislipidemia y en el manejo del riesgo CV elevado, el problema más importante durante el diagnóstico y manejo de pacientes con IE es la necesidad urgente de continuar la terapia con estatinas.

- Para predecir el riesgo de IE y ser eficaz en el control de los lípidos, es de vital importancia conocer los factores de riesgo y las condiciones que podrían aumentar el riesgo de IE.

- En este meta-análisis se intentó investigar qué factores/condiciones de riesgo podrían estar relacionados con la prevalencia de IE mediante la metarregresión.

- El análisis agrupado demostró que muchos factores demográficos, clínicos y otros factores de riesgo están asociados con IE.

CONCLUSIÓN

- La prevalencia general de IE es relativamente baja, especialmente cuando la IE se determina objetivamente utilizando las definiciones internacionales reconocidas.

- Estos resultados respaldan el concepto de que la prevalencia de IE completa a menudo se sobreestima y destaca la necesidad de una evaluación muy cuidadosa de los pacientes con IE, para disminuir el riesgo de interrupción innecesaria de estatinas y terapia hipolipemiante subóptima.

- Los médicos deben usar estos resultados para alentar la adherencia a la terapia con estatinas en sus pacientes.

PICOTS

P: 4.143.517 pacientes (media de edad de 60 años; 41% mujeres; 81% raza blanca o caucásica) bajo tratamiento con estatinas en prevención primaria o secundaria

I: Meta-análisis de 176 estudios de lo cuales 112 eran ensayos aleatorizados controlados (195.575 pacientes) y 64 estudios de cohortes .(947.942 pacientes).

C: Prevalencia general de intolerancia a estatinas y según criterios diagnósticos internacionales (National Lipid Association, International Lipid Experts Panel, European Atherosclerosis Society); y prevalencia de IE en grupos de pacientes con diferentes enfermedades.

O: Prevalencia mundial de IE es del 9,1%, independientemente de la definición aplicada, sin presentar diferencias significativas entre ellas. Asociación positiva entre algunas enfermedades (diabetes, obesidad, enfermedades hepática y renal crónica), factores de riesgo (alcoholismo) y fármacos (bloqueantes cálcicos, antiarrítmicos).

T: Desde 1990 hasta el 31 de mayo de 2021.

S: Estudio multicéntrico intercontinental con participación de 9 países.