

# Estudio ASCOT-LLA: eventos adversos relacionados con estatinas, ¿un efecto placebo?

Daniel Aimone

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

## RESULTADOS PRINCIPALES

El estudio ASCOT-LLA, publicado en mayo de 2017 en la revista *Lancet*<sup>1</sup>, consistió en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con extensión no aleatoria. En este artículo se utilizaron los datos del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) del brazo reductor de lípidos (*Lipid-Lowering Arm*, LLA).

En este primer trabajo se incluyeron 10.305 pacientes con hipertensión arterial que presentaban niveles de colesterol total de 6.5 mmol/l (250 mg/dl) que recibían atorvastatina (10 mg/día) o placebo durante un seguimiento promedio de 3.3 años. Los resultados evidenciaron una reducción marcada del riesgo de eventos cardiovasculares. Se realizó una extensión abierta no aleatoria con una mediana de seguimiento de 2.3 años y se evaluó la aparición de eventos adversos en los mismos individuos. Cuatro eventos adversos de interés fueron predeterminados: relacionados con los músculos (mialgia, miositis, rabdomiólisis), disfunción eréctil, trastornos del sueño y deterioro cognitivo.

En el estudio ASCOT-LLA, 4.972 pacientes fueron divididos en dos ramas: 3.364 fueron asignados a atorvastatina en la fase de extensión de novo y 1.608 fueron asignados a la no utilización de atorvastatina.

Por otro lado, 4.927 pacientes fueron tratados con placebo, de los cuales 3.045 fueron asignados a atorvastatina y 1.882 fueron asignados al no uso de atorvastatina en la fase de extensión.

Se pueden destacar dentro de los resultados principales que se produjeron 60.612 eventos adversos distintos. En la primera fase, ciega y aleatoria, se informaron eventos adversos definidos o probablemente relacionados con músculos en 298 pacientes tratados con estatinas y 283 tratados con placebo (hazard ratio [HR]=1.03; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.88-1.21;  $p=0.72$ ), disfunción eréctil en 272 tratados con estatinas y 302 con placebo (HR=0.88; IC 95%: 0.75-1.04;  $p=0.13$ ), trastornos del sueño en 149 pacientes tratados con estatinas y 210 con placebo (HR=0.69; IC 95%: 0.56-0.85;  $p=0.0005$ ). Como se informaron muy pocos casos de deterioro cognitivo, los análisis no fueron estadísticamente confiables con respecto a este evento adverso (31 versus 32; HR=0.94; IC 95%: 0.57-1.54;  $p=0.81$ ). Con respecto a otros eventos adversos, los trastornos renales y urinarios ocurrieron más frecuentemente entre los pacientes con atorvastatina (HR=1.23; IC 95%: 1.08-1.41;  $p=0.002$ ).

En la segunda fase, abierta y no aleatorizada, se informaron menos eventos adversos en comparación con la fase cegada. Sin embargo, los eventos adversos relacionados con los músculos se notificaron con mayor

Recibido en mayo de 2017 - Aceptado en junio de 2017  
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia  
Email: deaimone@gmail.com

frecuencia en los usuarios de estatinas que en los no usuarios (HR=1.41; IC 95%: 1.10-1.79;  $p=0.006$ ).

## COMENTARIOS

Previo a la lectura del artículo, repasemos la definición que el diccionario nos ofrece del término *nocebo*:

“Se denomina efecto *nocebo* en medicina al empeoramiento de los síntomas o signos de una enfermedad por la expectativa, consciente o no, de efectos negativos de una medida terapéutica. Podría decirse que es la versión opuesta del efecto *placebo*”.

Evaluemos este concepto referido a los efectos adversos de las estatinas a la luz del su análisis de un estudio emblemático como el ASCOT. El uso de estatinas se ha asociado con un aumento de las tasas de eventos adversos y los efectos secundarios sintomáticos, incluyendo dolor muscular y debilidad, que lleva a muchos pacientes a la suspensión del tratamiento<sup>1,2</sup>. Sin embargo, este aumento en los eventos adversos se deriva principalmente de estudios observacionales, en los que los pacientes no fueron aleatorizados ni cegados, mientras que en los ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego los resultados respecto de efectos adversos son diferentes<sup>3-6</sup>. En la fase aleatoria del ensayo ASCOT-LLA, el número de eventos adversos relacionados con los músculos fue comparable entre los pacientes tratados con estatinas y aquellos tratados con placebo. Sin embargo, estos eventos adversos fueron significativamente más frecuentemente reportados cuando estos mismos pacientes sabían que se encontraban tomando una estatina durante la fase abierta, no aleatorizada.

Esta observación es consistente con un *efecto nocebo*, por lo que los eventos adversos subjetivos son probablemente el resultado de un tratamiento “pensado” que causa algunos efectos secundarios particulares. Estos datos sugieren que los eventos adversos relacionados con los músculos no están causalmente relacionados con el uso de estatinas y, por lo tanto, los beneficios de las estatinas en la reducción de eventos cardiovasculares deben anular las preocupaciones sobre los informes de efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, *et al.*; ASCOT Investigators. 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 its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017 May 2. pii: S0140-6736(17)31075-9 [Publicación en proceso de impresión].
2. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 2013 Oct 22; 347: f6123.
3. Stroses ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, *et al.*; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1; 36 (17): 1012-22.
4. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19; 388 (10059): 2532-61.
5. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, *et al.* Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006 Dec 19; 114 (25): 2788-97.
6. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ*. 2014 Jul 17; 349: g3743.

Añadir referencia/fuente de donde se ha extraído esta definición.