

Implicaciones clínicas del estudio TNT

J.M. Mostaza y C. Lahoz

Unidad de Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos III. Madrid. España.

La eficacia de las estatinas para reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares ha sido demostrada en numerosos estudios clínicos con poblaciones muy heterogéneas. Los últimos estudios de intervención farmacológica se han dirigido a evaluar si un descenso más enérgico del colesterol, utilizando dosis altas de estos fármacos, se asocia con una reducción adicional en el riesgo. Los resultados obtenidos en pacientes en prevención secundaria avalan esta idea y aconsejan revisar las guías terapéuticas vigentes con la intención de proponer objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad inferiores a los recomendados en la actualidad.

Palabras clave:

Ensayos clínicos. Atorvastatina. Morbimortalidad cardiovascular. Prevención cardiovascular.

CLINICAL IMPLICATIONS OF THE TREATING TO NEW TARGETS (TNT) STUDY

Numerous studies with widely heterogeneous populations have demonstrated the efficacy of statins in reducing the rate of cardiovascular complications. The most recent interventional studies have aimed to evaluate whether a greater decrease in cholesterol, using high doses, is associated with an additional reduction in cardiovascular risk. The results observed in patients in secondary prevention support this notion and suggest that current therapeutic guidelines should be revised to recommend LDL-

cholesterol levels lower than those currently recommended.

Key words:

Clinical trials. Atorvastatin. Cardiovascular morbidity and mortality. Cardiovascular prevention.

Introducción

El riesgo de complicaciones vasculares, coronarias y/o cerebrovasculares en sujetos que ya han presentado un primer episodio coronario es extraordinariamente elevado. Por ello, un objetivo básico en estos pacientes es reducir al máximo la posibilidad de nuevos episodios. Numerosos estudios clínicos han demostrado la eficacia de diferentes medidas preventivas en esta población, para ello recomiendan el tratamiento con antiagregantes, bloqueadores beta, estatinas y el bloqueo del sistema renina-angiotensina. De todas estas estrategias, el tratamiento hipolipemiante es probablemente el que más contribuye a la reducción de la mortalidad en esta población¹. Si bien su eficacia está claramente establecida, el objetivo óptimo de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) obtenido con el tratamiento no había sido evaluado de forma directa, y se aceptaba que su descenso por debajo de 100 mg/dl era razonable^{2,3}.

Sin embargo, la disponibilidad de estatinas más potentes y la posibilidad de combinaciones farmacológicas han permitido disponer de nuevas herramientas que proporcionan mayores reducciones del colesterol, lo que permite plantear que descensos más marcados se asocien con reducciones mayores del riesgo cardiovascular. Esta posibilidad estaba avalada por estudios epidemiológicos que indicaban que las cifras de cLDL óptimas podían ser muy inferiores a las recomendadas. A su vez, el análisis de los ensayos clínicos publicados mostraba que había una excelente correlación entre el co-

Correspondencia: Dr. J.M. Mostaza.

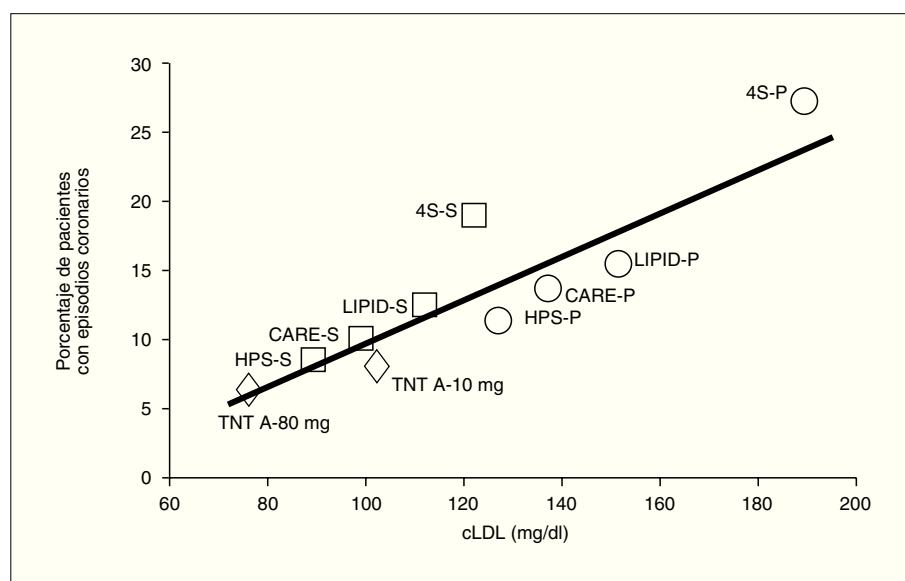
Unidad de Arteriosclerosis. Hospital Carlos III.

Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.

Correo electrónico: jmostaza.hciiii@salud.madrid.org

Recibido el 9 de junio de 2005 y aceptado el 15 de junio de 2005.

Figura 1. Ensayos clínicos con estatinas en prevención secundaria. Correlación entre la concentración de cLDL durante el seguimiento y la tasa de episodios coronarios. Los círculos representan los grupos que recibieron placebo, los cuadrados los que recibieron tratamiento con estatinas y los rombos las 2 dosis de atorvastatina del estudio TNT.



lesterol medio alcanzado durante el seguimiento y la tasa de episodios coronarios (fig. 1). Esta correlación indicaba que descensos en la concentración de colesterol muy por debajo de 100 mg/dl probablemente reduciría aún más el riesgo cardiovascular en la población en prevención secundaria.

Con la hipótesis de evaluar si un descenso mayor del colesterol se asociaba con un mejor pronóstico se desarrollaron varios ensayos clínicos que comparaban unas reducciones moderadas y notables en el colesterol. Alguno de ellos evaluaba las variables intermedias (p. ej., la tasa de progresión de la arteriosclerosis carotídea), como los estudios ARBITER (ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol)⁴ y ASAP (Aggressive *versus* conventional lipid lowering on atherosclerosis progression)⁵, o coronaria, como el estudio REVERSAL (REVERSal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)⁶, mientras otros tenían variables clínicas de eficacia, ya sea tras un síndrome coronario agudo, como los estudios PROVE IT (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy)⁷ y A to Z⁸, o en los pacientes con enfermedad coronaria estable, como el estudio TNT (Treating To new Targets)⁹. Los estudios ARBITER, ASAP y REVERSAL demostraron que la reducción energética del colesterol con dosis elevadas de estatinas potentes (en todos ellos atorvastatina 80 mg) retrasaba la progresión de la arteriosclerosis carotídea y coronaria en comparación con un descenso más moderado. En estos estudios, un descenso porcentual del cLDL de un 50% durante 1 o 2 años, con cifras de cLDL duran-

te el seguimiento de entre 60 y 80 mg/dl, se asoció con una regresión moderada de la arteriosclerosis, con reducciones en el grosor íntima-medio carotídeo y en el volumen de la placa evaluado mediante ecografía intracoronaria.

Al valorar las variables de eficacia clínica, el estudio PROVE IT⁷ comparó la eficacia de un descenso energético del colesterol con 80 mg de atorvastatina frente a un descenso más moderado con 40 mg de pravastatina sobre la tasa de episodios cardiovasculares en pacientes que habían tenido un síndrome coronario agudo en los 10 días previos. Después de un seguimiento medio de 24 meses, el objetivo primario (tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de infarto de miocardio, ictus, necesidad de revascularización, reingreso por angina o muerte por cualquier causa) fue alcanzado por un 26,3% de los sujetos que recibieron pravastatina y por un 22,4% de los que recibieron atorvastatina (reducción del riesgo relativo a favor del grupo atorvastatina del 16%; $p = 0,005$). Hubo reducciones significativas del 14% en la necesidad de revascularización y del 29% en el reingreso por angina inestable, con una reducción no significativa del 28% en la mortalidad por cualquier causa ($p = 0,07$) y del 18% en la mortalidad coronaria ($p = 0,06$) en el grupo atorvastatina.

Con estos antecedentes, el estudio TNT pretendía evaluar si en sujetos con enfermedad coronaria estable, el notable descenso del colesterol con 80 mg de atorvastatina era más eficaz, en términos de reducción del riesgo cardiovascular, que el tratamiento con 10 mg de atorvastatina.

Estudio TNT⁹

El estudio TNT se inició en el año 1998. Fueron seleccionados pacientes de ambos sexos, entre 35 y 75 años de edad, con enfermedad coronaria estable. Los pacientes recibieron durante 8 semanas tratamiento abierto con una dosis de atorvastatina de 10 mg. Únicamente los sujetos que con esta dosis redujeron su cLDL por debajo de 130 mg/dl fueron incluidos en el estudio. Dado que uno de los 2 grupos del ensayo requería este tratamiento durante 5 años, no parecía ético que la concentración de cLDL durante este período se mantuviera por encima de esta cifra. En el momento de la inclusión, los pacientes eran aleatorizados a continuar con la dosis de 10 mg o a recibir 80 mg diarios durante 5 años. La variable principal de eficacia combinaba la aparición de un infarto

de miocardio no mortal, la muerte de origen coronario, la parada cardíaca resucitada y el ictus fatal o no fatal. Fueron incluidos 10.001 pacientes cuyas características principales se exponen en la tabla 1. La concentración basal de lípidos y lipoproteínas en ambos grupos están reflejadas en la tabla 2. El cLDL medio antes de iniciarse tratamiento abierto con atorvastatina fue de 152 mg/dl, y se redujo hasta 98 mg/dl al final de dicho período, inmediatamente antes de la aleatorización. El seguimiento fue de 4,9 años. El cLDL medio durante el estudio fue de 101 mg/dl en los pacientes que recibieron una dosis de 10 mg y de 77 mg/dl en los que recibieron la dosis de 80 mg.

El tratamiento con 80 mg de atorvastatina redujo en un 22% la variable principal de eficacia del estudio. Hubo un 8,7% de pacientes con episodios cardiovasculares mayores en el grupo de 80 mg frente a un 10,9% en el grupo de 10 mg ($p < 0,001$). Hubo reducciones del 20% en el riesgo relativo de muerte coronaria ($p = 0,09$), del 22% en el de infarto de miocardio no mortal ($p = 0,004$), del 4% en el de parada cardíaca resucitada ($p = 0,89$) y del 25% en la tasa de ictus ($p = 0,02$) (fig. 2). También hubo reducciones significativas en el riesgo de episodios coronarios mayores, cerebrovasculares, necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca y en la aparición de cualquier episodio cardiovascular o coronario (fig. 2).

No hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos: 282 fallecimientos entre los que recibieron 10 mg de atorvastatina frente a 284 entre los que recibieron 80 mg. Las muertes cardiovasculares fueron 155 (3,1%) en el grupo de 10 mg frente a 126 (2,5%) en el grupo que recibió 80 mg ($p = 0,09$). Por el contrario, las muertes de origen no cardiovascular fueron 127 (2,5%) en el grupo de 10 mg frente a 158 (3,2%) en el grupo de 80 mg ($p = 0,07$). No hubo diferencias en cuanto a las causas de muerte no cardiovascular entre ambos grupos. Concretamente no hubo diferencias en la mortalidad por ictus hemorrágico, en las muertes traumáticas (suicidio, homicidio o muerte por accidente) ni en la mortalidad por cáncer. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad en función del valor de cLDL alcanzado durante el estudio.

La tasa de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue del 8,1% en los sujetos que recibieron 80 mg frente al 5,8% en los que recibieron 10 mg. La presencia de mialgias se comunicó en un 4,8 y un 4,7%, y la de hipertransaminasemia persistente en un 1,2 y un 0,2%, respectivamente. Hubo 5 casos de rabdomiólisis, todos ellos justificables por otras condiciones clínicas de los pacientes.

Tabla 1. Características principales de los participantes en el estudio TNT en el momento de la aleatorización

| | Atorvastatina 10 mg (n = 5.006) | Atorvastatina 80 mg (n = 4.995) |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Edad (años) | 60,9 (8,8) | 61,2 (8,8) |
| Sexo (% varones) | 80,8 | 81,2 |
| IMC (kg/m ²) | 28,6 (4,7) | 28,4 (4,5) |
| PAS (mmHg) | 131 (17) | 131 (17) |
| PAD (mmHg) | 78 (10) | 78 (10) |
| Tabaquismo activo (%) | 13,4 | 13,4 |
| HTA (%) | 54,4 | 53,9 |
| Diabetes (%) | 15 | 15 |
| IAM previo (%) | 57,7 | 59 |
| Ictus previo (%) | 5,3 | 5,1 |
| Enfermedad arterial periférica (%) | 11,4 | 12,1 |
| ICC (%) | 8,1 | 7,6 |
| Angioplastia (%) | 54,3 | 53,8 |
| Pontaje aortocoronario (%) | 46,7 | 46,4 |

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

Tabla 2. Concentración de lípidos y lipoproteínas de los participantes en el estudio TNT en el momento de la aleatorización

| | Atorvastatina 10 mg (n = 5.006) | Atorvastatina 80 mg (n = 4.995) |
|------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Colesterol total | 175 (24) | 175 (24) |
| Triglicéridos | 151 (72) | 151 (72) |
| cLDL | 98 (18) | 97 (18) |
| cHDL | 47 (11) | 47 (11) |

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

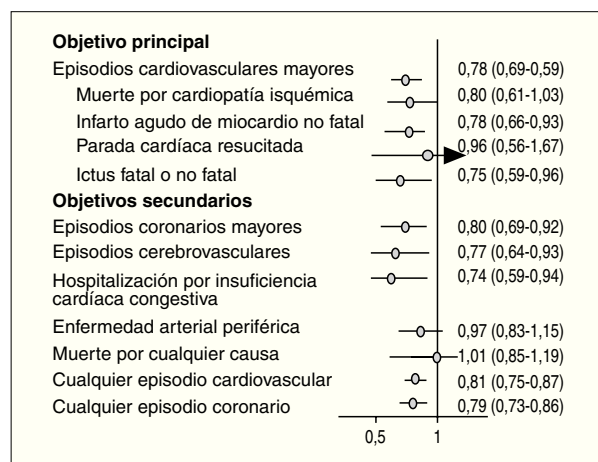


Figura 2. Riesgo relativo de los distintos objetivos primarios y secundarios del estudio TNT en el grupo que recibió 80 mg frente al que recibió 10 mg de atorvastatina.

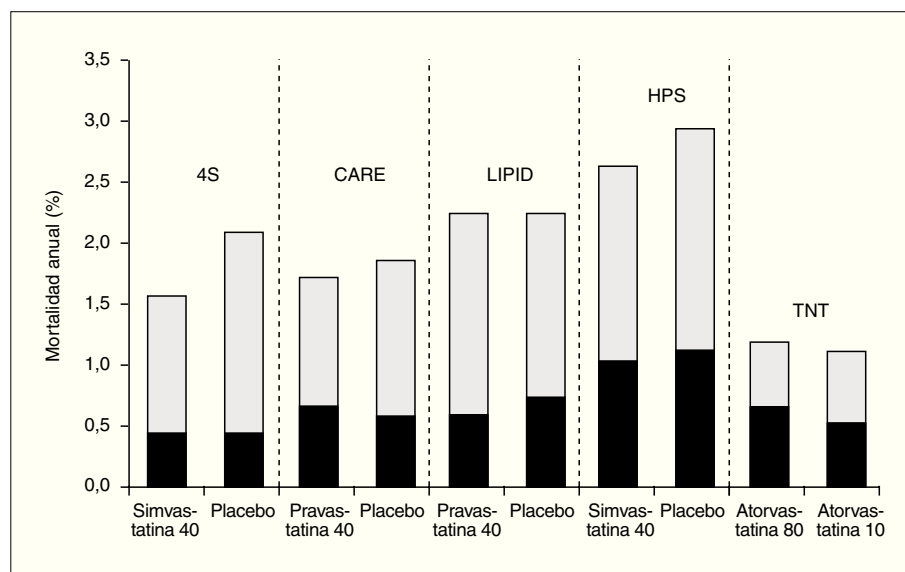
Implicaciones clínicas de estos hallazgos

Los resultados de este estudio permiten concluir que el tratamiento hipolipemiante con 80 mg de atorvastatina en pacientes con cardiopatía isquémica estable reduce la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores, concretamente la tasa de infarto de miocardio y de ictus fatal y no fatal, en comparación con una reducción más moderada del colesterol con la administración de 10 mg. Estos datos, ya descritos después de un síndrome coronario agudo, se confirman para la población de pacientes estables e indican que el descenso del cLDL más allá de las recomendaciones actuales se acompaña de una reducción adicional del riesgo.

De los resultados obtenidos no se puede determinar si unos descensos aún mayores en la concentración de colesterol irán acompañados de reducciones adicionales en el riesgo cardiovascular o si hay un umbral por debajo del cual el descenso del colesterol no comporta un mayor beneficio.

No hubo diferencias en la mortalidad total entre ambos grupos. Si bien es obvio que el estudio no fue diseñado para responder cuestiones relacionadas con la mortalidad, estos resultados requieren una consideración específica. En primer lugar, hubo un descenso, no significativo, en la mortalidad de causa cardiovascular en el grupo tratado con dosis altas y, al contrario, un incremento, tampoco significativo, en la mortalidad de causa no cardiovascular. El incremento de la mortalidad no cardiovascular no se debió a ninguna causa en concreto. Hubo un mínimo aumento del número de muertes por cáncer (85 frente a 75), de muertes no traumáticas distintas al cáncer (58 frente a 43) y no se produjo un incremento en la tasa de ictus hemorrágico o muertes por accidente, situaciones ambas descritas con más frecuencia en estudios previos realizados con fibratos. No se dispone aún de datos sobre el patrón temporal de las muertes según su causa en los 5 años de duración del estudio. Este dato nos permitiría saber si hubo o no algún tipo de tendencia temporal que pudiera sugerir una relación de causalidad. Lo que mejor explica estas diferencias es probablemente el azar. De hecho, la mortalidad fue extraordinariamente baja en ambos grupos. Por primera vez, en un ensayo clínico realizado en prevención secundaria, la mortalidad no cardiovascular fue mayor que la cardiovascular. Si

Figura 3. Mortalidad anual de causa cardiovascular (gris) y no cardiovascular (negro) en los ensayos clínicos con estatinas que han incluido poblaciones en prevención secundaria.



se compara la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular de los últimos ensayos clínicos realizados con estatinas en pacientes de alto riesgo cardiovascular, podemos observar que la mortalidad en el estudio TNT fue muy inferior a la de todos ellos (fig. 3). De hecho, la mortalidad no cardiovascular no mostró diferencias apreciables con la observada en otros estudios, y fue incluso inferior. Otra posible explicación de estos resultados sería la presencia de mortalidad competitiva. Es evidente que una reducción en la mortalidad cardiovascular favorece que aparezcan muertes de causa no cardiovascular. La posible contribución de este hecho a los resultados del estudio es, sin embargo, desconocida.

El número de efectos adversos fue similar con ambas dosis del fármaco. Sólo se produjo un incremento moderado de la hipertransaminasemia en el grupo que recibió 80 mg frente al que recibió 10 mg. La hipertransaminasemia asociada con las estatinas suele ser moderada y revierte al suspender el fármaco o reducir su dosis, y no se han descrito casos de hepatitis fulminante ni de daño hepático crónico por estos fármacos. No hubo diferencias en el porcentaje de sujetos que presentaron un incremento de la creatinina entre los 2 tratamientos. Estos datos coinciden con los descritos en otros estudios (REVERSAL, ARBITER, ASAP y PROVE IT), donde la dosis elevada de estatina no se asoció con un riesgo clínicamente significativo de efectos adversos.

En pacientes en prevención secundaria, ¿debe reducirse el cLDL más allá de las recomendaciones actuales de 100 mg/dl?

Los datos de este ensayo, junto a los obtenidos en los estudios ARBITER, ASAP, REVERSAL y PROVE IT, avalan la idea de reducir el cLDL más allá de las recomendaciones actuales del NCEP, que lo sitúan en 100 mg/dl. Si bien actualmente se recomienda reducir el cLDL por debajo de 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, es decir, los que presentan una enfermedad coronaria junto con factores de riesgo no controlados, parece razonable que se extienda al total de la población en prevención secundaria. Los resultados del Heart Protection Study (HPS)¹⁰, donde se observó que los pacientes tratados con simvastatina que fueron incluidos con cifras de cLDL por debajo de 100 mg/dl tuvieron un beneficio similar en cuanto a reducción de tasa de episodios que los que entraron con cifras superiores a 100 mg/dl, refuerzan esta idea. En la actualidad, se dispone de la suficiente evidencia para recomendar este objetivo terapéutico en sujetos en prevención secundaria y no son necesarios nuevos datos para proceder a

la modificación de las guías terapéuticas, si bien los resultados del estudio SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) se sumarán a la evidencia científica actualmente disponible.

A la hora de decidir si se debe iniciar o no tratamiento hipolipemiente, hay que sopesar los teóricos beneficios, como la eficacia esperable en términos de reducción de episodios, frente a los potenciales inconvenientes, como la posibilidad de efectos adversos y el coste económico, tanto del fármaco en sí como de los sucesivos análisis y revisiones médicas que comporta. Si aceptamos que casi todos los pacientes en prevención secundaria ya están recibiendo estatinas y que sólo estamos hablando de modificar la posología, los potenciales inconvenientes se reducen. El paciente seguirá tomando el mismo número de fármacos y la aparición de efectos adversos sufrirá probablemente un incremento marginal, dado que éstos son más frecuentes al iniciar el tratamiento, independientemente de la dosis administrada. Dado que un cambio de dosis no implica modificar la frecuencia de las analíticas ni de las revisiones, el incremento económico sólo depende del coste del fármaco, por lo que esta intervención parece eficiente.

Este estudio abre a su vez nuevos interrogantes. ¿Realmente lo importante es reducir el cLDL por debajo de una determinada concentración o lo es el hecho de administrar dosis máximas de estatinas independientemente de la cifra de colesterol alcanzada? Esta cuestión se relaciona con el potencial efecto pleiotrópico de estos fármacos. En el estudio REVERSAL hubo un descenso muy importante de la concentración de proteína C reactiva que podría haber explicado parte de la eficacia, pero también con el mejor control de los pacientes. Transmitir el concepto de que a cualquier paciente en prevención secundaria se le debería administrar un fármaco hipolipemiente con una dosis fija y única, independientemente de la cifra de colesterol que se pretende alcanzar, tal vez mejoraría la tasa de prescripción por parte del colectivo médico, permitiría descender la cifra media de cLDL en la población de sujetos en prevención secundaria y, debido a todo ello, se reduciría la tasa de complicaciones cardiovasculares. Si bien la idea puede ser atractiva, no se han realizado estudios dirigidos a evaluar si una estrategia a dosis fija es mejor o no que una basada en objetivos terapéuticos y, si fuera el caso, si ésta sería eficiente.

En segundo lugar, y si se decidiera que lo importante es alcanzar cifras bajas del colesterol, ¿serían suficientes valores de 70 mg/dl, o con la disponibi-

lidad de combinaciones farmacológicas se debería reducir el colesterol aún más? ¿O reducirlo todo lo posible? Desde un punto de vista teórico, si se observa la línea de regresión de la figura 1 parece haber un margen suficiente de beneficio para insistir aún mas en el descenso del colesterol. Sin embargo, los descensos en los valores absolutos del cLDL cuando su concentración es ya muy baja exigen reducciones porcentuales muy significativas, lo que implica la necesidad de combinaciones de fármacos con nuevos inconvenientes tanto económicos como de efectos adversos.

Conclusión

El estudio TNT ha demostrado que, en los sujetos con enfermedad coronaria estable, el descenso del cLDL más allá de las recomendaciones actuales, que lo sitúan en 100 mg/dl, se acompaña de una reducción adicional en el riesgo cardiovascular. Estos datos deberían llevar a una modificación de las guías terapéuticas disponibles.

Bibliografía

1. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;330:1059-63.

2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
4. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002;106:2055-60.
5. Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive *versus* conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071-80.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive *versus* moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
8. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive *versus* a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.