# Título de la ficha:

# 

# Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease, the TNT study. *John C. La Rosa et al. N Engl J Med 2005;352:1425-35*

(Revisada el 25/02/2019)

**Integrantes de Grupo de Ficha 6:**

* Irvin Terán (R3) Ponente
* Joel Juárez (R2) Relator
* María Caon (R2)
* Leocadia Altuna (R1)

**Pregunta que motivo la sesión de Cardiología Basada en Evidencia:**

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de estatinas a dosis altas en pacientes con Síndrome Coronario Agudo?

Ensayos anteriores han demostrado que reducir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por debajo de los niveles actualmente recomendados es beneficioso en pacientes con síndromes coronarios agudos. Sin embargo en este ensayo se evaluó prospectivamente la eficacia y seguridad de reducir los niveles de colesterol LDL por debajo de 100 mg por decilitro (2,6 mmol por litro) en pacientes con enfermedad coronaria estable.

Un total de 10,001 pacientes con cardiopatía isquémica estable clínicamente evidente y niveles de LDL menores de 130 mg por decilitro (3,4 mmol por litro) fueron asignados al azar a terapia doble ciego en el cual recibieron 10 mg u 80 mg de atorvastatina diario. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 4,9 años. El punto final primario fue la aparición de un primer evento cardiovascular mayor, definido como muerte por cardiopatía isquemica, infarto de miocardio no fatal no relacionado con el procedimiento, resucitación después de un paro cardíaco o accidente cerebrovascular fatal o no fatal.

Los niveles medios de colesterol LDL fueron 77 mg por decilitro (2.0 mmol por litro) durante el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y 101 mg por decilitro (2.6 mmol por litro) durante el tratamiento con 10 mg de atorvastatina. La incidencia de elevaciones persistentes en los niveles de aminotransferasa hepática fue del 0,2 por ciento en el grupo que recibió 10 mg de atorvastatina y del 1,2 por ciento en el grupo que recibió 80 mg de atorvastatina (P <0,001). Un evento primario ocurrió en 434 pacientes (8,7 por ciento) que recibieron 80 mg de atorvastatina, en comparación con 548 pacientes (10,9 por ciento) que recibieron 10 mg de atorvastatina, lo que representa una reducción absoluta en la tasa de eventos cardiovasculares mayores del 2,2 por ciento y el 22 por ciento, Hazard ratio de 0,78; intervalo de confianza del 95%, 0,69 a 0,89; P <0,001).

La terapia intensiva de reducción de lípidos con 80 mg de atorvastatina por día en pacientes con cardiopatía coronaria estable proporciona un beneficio clínico significativo más allá del que proporciona el tratamiento con 10 mg de atorvastatina por día. Esto ocurrió con una mayor incidencia de niveles elevados de aminotransferasa.

**Aportes del grupo:**

* Este trabajo analizado no responde a la pregunta de esta sesión, en vista que evaluó pacientes con cardiopatía isquémica estable y no síndrome coronario agudo como parte de la interrogante inicial.
* A la luz de la evidencia que se concluye de este trabajo, parece razonable intentar una conducta más intensiva en cuanto en la reducción de LDL-c (<100mg/dl) con el uso de atorvastatina a dosis altas en búsqueda de un mayor beneficio clínico de los pacientes con Cardiopatía isquémica estable. No obstante no queda claro una evidente reducción de los niveles de LDL-c con dosis elevadas de atorvastatina (80mg) en vista de que no se muestra en el artículo las desviaciones estándar del promedio de este metabolito durante todo el estudio, esto para comparar si se superponen y se pueda descartar alguna diferencia en cuanto a su reducción.
* Lo que se pudo observar es este análisis es que suministrándole ambas dosis de atorvastatina en un seguimiento a 5,5 años a esta población de pacientes, la mortalidad fue similar. No encontrándose diferencias entre ambas asignación de tratamiento 127 (2.5%) vs 101 (2.0%) HR 0.80 (0.61–1.03) p= 0.09. Desestimando la conducta de dosis elevadas de este medicamento en relación a reducción de este punto duro (muerte).
* A la hora de evaluar las características generales de estos pacientes estudiados y así compararlos con los que evaluamos a diario en nuestro entorno, nos limita el hecho de la ausencia de datos con respecto a la medicación concomitante que recibieron, ya que el artículo no lo exhibe. Teniendo en cuenta este pudiera de alguna manera haber influenciado en el beneficio, aparte del aportado al uso de estatina
* Por último, se debe tener presente la relación del laboratorio Pfizer con el desarrollo del ensayo. El Dr. Larosa autor principal del trabajo, fungía como consultor y conferencista de este laboratorio y otros más. Pfizer proporciono monitorización de los centros durante todo el estudio y además fue su financiador.

**Discusión Generada durante la presentación del artículo:**

* A pesar de que el estudio no incluía pacientes con síndrome coronario agudo, es de gran utilidad para evaluar la eficacia y la seguridad del uso de altas dosis de estatinas en comparación con dosis bajas durante el seguimiento en los pacientes de alto riesgo con enfermedad coronaria conocida (pacientes de prevención secundaria), que pudieran tener semejanza a los que manejaos en nuestro entorno.
* La hipótesis del estudio se plantea bajo el contexto de la evaluación de si la disminución de los valores de LDL por debajo de 70mg/dl ofrecía un mayor beneficio que la meta propuesta por los protocolos internacionales para la fecha en cuanto a la disminución por debajo de 100mg/dl con el uso de estatinas a dosis intensivas en contraste con dosis bajas. Sin embargo en el estudio, los resultados del nivel LDL colesterol se reflejan un comparador estadístico entre ambos grupos, reflejando solo el promedio del valor de LDL-c en el grupo de estatinas en 101mg/dl y el grupo de atorvastatina 80mg en 77mg/dl, sin mostrar las desviaciones standard para ver si los intervalos de confianza se superponen. En las conclusiones del estudio reflejan que el articulo representa una nueva evidencia de la eficacia de la disminución del valor de estatinas menor a 70mg/dl siendo cuestionado durante la revisión por los consultores estadísticos.
* En los resultados se demostró una RAR de 2,2% y un HR de 0,78 con IC del 95% de 0,69 a 0,89 con un valor de P <0,001 del PFP en el grupo que recibió 80mg de atorvastatina en comparación con el grupo que recibió 10mg de atorvastatina, reflejando una reducción de riesgo de 22%. Por lo que este resultado se traslada a la práctica clínica a través del cálculo del Numero Necesarios a Tratar (NNT) para que se produzca un beneficio, el cual resulto en 50, lo que quiere decir que se necesitan tratar a 50 pacientes con similares características de la población enrolada en este estudio, con 80mg de atorvastatina diario, por un lapso de 5 años para evitar la aparición en un paciente del Punto Final Primario Compuesto (ya definido anteriormente) en comparación con el grupo que recibió 10mg de atorvastatina; y un Numero Necesario para producir un daño (NNH) de 33 lo que refleja que se necesitan tratar 33 pacientes para que 1 paciente presente el efecto adverso durante 5 años de seguimiento con el uso de 80mg de atorvastatina en comparación con el grupo que recibió 10mg de atorvastatina.
* La mortalidad en este estudio no reflejp diferencia estadística significativa entre ambos grupos, a pesar de que inicialmente se planteó una disminución del 10% de la mortalidad con un poder estadístico 40%.
* El estudio refleja que se perdieron 73 pacientes del seguimiento que representa el 1,3% de los pacientes en total. Sin embargo en el análisis de la curva de Kaplan-Meier se evidencia una perdida mayor de pacientes que no presentaron tampoco algún evento, por lo que queda la duda del seguimiento de estos pacientes y la causa por la que se dejaron de seguir.



