

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

ILLUMINATE: Efectos del torcetrapib en pacientes con alto riesgo de eventos coronarios.

Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M on behalf of ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2109-22.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar; **DM:** diabetes mellitus; **GPC:** guía de práctica clínica; **HR:** hazard ratio; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IC:** intervalo de confianza; **Mort:** mortalidad; **NHS:** National Health Service (Servicio Nacional de Salud Británico); **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **RRR:** reducción relativa del riesgo; **VI:** ventrículo izquierdo.
NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%, salvo que se indique expresamente otro. Así un RR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir RR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

I. INTRODUCCIÓN

En las fechas del diseño de este estudio (año 2003) había evidencias como para proponer las hipótesis de que las Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL) pudieran deberían ser consideradas: a) un objetivo terapéutico incluido en algunos modelos experimentales sobre la arterosclerosis; b) una relación de los niveles de HDL inversamente proporcional al riesgo de enfermedad CV en humanos; c) el efecto farmacológico primario en ensayos clínicos con medicamentos que elevan los niveles de HDL; y d) el presumible riesgo residual de enfermedad CV asociado con un bajo nivel del HDL colesterol después de una terapia efectiva con estatinas. El razonamiento fisiopatológico que se había concebido se basaba en la inhibición de la proteína transferidora de los ésteres de colesterol (CETP), con el fin de aumentar los niveles del HDL y descender los de LDL. Tal razonamiento parecía tener apoyos a favor, aunque también existía cierta evidencia en contra.

En dos estudios previos torcetrapib (un inhibidor de la proteína transferidora de ésteres de colesterol) había demostrado frente a placebo tener mejores valores en las variables intermedias Col-HDL y Col-LDL en 8 semanas.

El estudio ILLUMINATE pretende demostrar si torcetrapib, además de obtener mejores valores en las variables intermedias Col-HDL y Col-LDL, también puede reducir los eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

II. LO PROYECTADO

A) OBJETIVO.

Comprobar si torcetrapib asociado a atorvastatina frente a atorvastatina sola, retrasa la aparición de eventos cardiovasculares mayores, definidos como muerte por enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio no fatal, ictus u hospitalización por angina inestable.

Duración planificada: 4,5 años.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo aleatorizado, controlado y multicéntrico (260 centros de 7 países). Nivel de significación estadística 0,05 (5%) y potencia estadística 90% para detectar en la variable principal [**Mort Coron, IAM, ACV, Hosp angina inestable**] una diferencia desde una incidencia esperada en 4,5 años del 8,48% en el grupo control hasta un 6,66% en el grupo de intervención. Con estos requisitos se obtienen 4.442 pacientes por grupo, aunque los investigadores parten de 6.500 pacientes por grupo¹.

¹ Ignoramos por qué el CEIC permitió 2.058 pacientes más por grupo cuando los investigadores aspiraban a una significativamente menor mortalidad con la intervención que con el control.

Los valores de p para las diferencias entre grupos se analizan mediante test chi cuadrado para la diferencia entre proporciones, test de log-rank para la diferencia entre curvas de supervivencia y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para la diferencia entre variables ordinales.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: riesgo absoluto; RAC: riesgo absoluto del grupo de control; RAi: riesgo absoluto del grupo de intervención; RR: riesgo relativo; Error alfa: nivel de significación estadística (= 1 - nivel de confianza); Error beta = 1 - potencia estadística (o potencia de contraste); n: número de pacientes de cada grupo.			
RR = % RAi / % RAc =>	% RAi = RR x % RAc		
si se espera un % RAc =	1,88%	durante	4,50 años => que se espera un % RAc = 8,48%
y se espera un RR =	0,79		
entonces % RAi = % RAc x RR =	6,70%		
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	8,48%	qA	0,915
% RA intervención	6,66%	qB	0,933
pM (=proporción Media)	0,076	qM	0,924
Para un error alfa (2 colas)	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta (1 cola)	10%	=> z β =	1,282
Numerador	1,47		
Denominador	0,00		
n (cada grupo) =	4.462		
2n (total) =	8.924		
			Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?
		378	Nº eventos esperados en el grupo control
		297	Nº eventos esperados en el grupo intervención
		675	Suma de los eventos

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Pacientes reclutados de 260 centros y 7 países que, tras un período de rodaje con atorvastatina alcanzan el objetivo de tener en plasma de LDL \leq 100 mg, permitiéndose también si se alcanza de LDL \leq 115mg.

2º Criterios de inclusión: Pacientes con edad comprendida entre 45 y 75 años, que hubieran tenido alguna enfermedad cardiovascular previa entre 30 días y 5 años antes del screening (incluyendo infarto de miocardio, ictus, síndrome coronario agudo, angina inestable, enfermedad vascular periférica y re-vascularización cardiaca), o pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular previa, los cuales cumplieran con los criterios especificados por la ADA o recibían agentes hipoglucemiantes orales.

3º Criterios de exclusión: Pacientes con alguna enfermedad inestable, una expectativa de vida menor a 5 años o un nivel de LDL colesterol menor de 100 mg/dl sin recibir terapia previa modificadora de lípidos. También fueron excluidos, aquellos pacientes que hubieran tenido un evento cardiovascular durante el periodo de rodaje, o hipertensión no controlada (presión sistólica mayor de 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg) o si el nivel objetivo de LDL no se había llegado al final del periodo de rodaje.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variable primaria: Tiempo hasta el primer evento de [Mortalidad por enfermedad coronaria, Infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular u Hospitalización por angina inestable].

2º Variables secundarias: Se detallan en las tablas de resultados.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante un dispositivo centralizado se aleatoriza por

bloques (suponemos que bloques permutados) de 4 pacientes, mediante un sistema centralizado.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Aunque no especifica cómo, creemos que sí por el método de asignación.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

- a) Grupo de intervención: Torcetrapib + Atorvastatina (7533 pacientes).
- b) Grupo de control: Atorvastatina + Placebo (7534 pacientes).

3º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, salvo ataque isquémico transitorio (AIT), hipertensión (HTA) y diabetes. Resumidamente fueron éstos: Edad 61.3 años (DE 7,6); Varones 77,7%; Raza blanca 93,2%; IMC 30,2 kg/m²; Fumador actual 13,7%; Exfumador 55%; NO fumador 31,3%. **COMORBILIDADES:** HTA 72,3% vs **73,9%** (p= 0,02); Revascularización 68,5%; IAM 45,8%; Angina 60,6%; Diabetes 43,5% vs **45,2%** (p=0,04); Enf vascular periférica 12,6%; Insuficiencia cardíaca Clase I ó III 6,8%; ACV 5,3%; AIT 4,2% vs **5,4%** (p<0,001). **VARIABLES DE LABORATORIO:** Col total /HDL /LDL 157 /48,5 /79,8 mg/dl ²; TG 128 mg/dl; Apolipoproteína A-1 128,3 mg/dl; Presión sanguínea: 123/73,8 mm Hg; Electrolitos Potasio /Sodio /Cloruros /Bicarbonato 4,4 /140,4 /102,8 /24,3 mmol/L. Creatinina 1,0; Tasa estimada de filtración glomerular 79,5 ml/min/1,73 m²; GOT /GPT 23,1 /26,1 UI/L; Fosfatasa alcalina 80,6 UI/L; Bilirrubina total /directa 0,65 /0,182 mg/dl; CPK 126 UI/L; PCR 1,35 mg/L; Intervalo QT corregido 410 miliseg.

4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Aunque no lo especifica, suponemos que sí al declarar que es doble ciego. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados.

Torcetrapib: 60 mg/día. Atorvastatina: misma dosis que la alcanzada en el período de rodaje de 4 a 10 semanas en el que se tituló para LDL ≤ 100 mg/dl.

Visitas de seguimiento en los meses 1, 3, 6, 9 y 12. A partir de entonces, una visita cada semestre. En la visita del mes número 12 se permite el ajuste de atorvastatina según el tenor en plasma de LDL.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Mediana de seguimiento para cada grupo fue de 1,5 años.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: Sí, debido a un incremento del riesgo de muerte y eventos cardiacos en el grupo de pacientes que recibían torcetrapib.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1. Abandonos totales: Hay diferencia estadísticamente significativa pues se producen 1008/7533 (13,38%) en el grupo de intervención frente a 831/7534 (11,03%) en el grupo de control; RR 1,21 (1,11-1,32); AAR 2,35% (1,31% a 3,4%); **NND 43 (29 a 77)**; potencia 99,28%; valor de p <0,001.

a) **Abandonos por efectos adversos no fatales:** Hay diferencia estadísticamente significativa pues se producen 698/7533 (9,27%) en el grupo de intervención frente a 432/7534 (5,73%) en el grupo de control; RR 1,62 (1,44-1,81); AAR 3,53% (2,69% a 4,37%); **NND 28 (23 a**

² Estos niveles se consiguen en el período de rodaje de 4 a 10 semanas con atorvastatina.

37); potencia 100%; valor de $p < 0,001\%$.

b) Abandonos por otras causas: Muertes³ 1,0% vs 0,7%; Ineficacia: 0,3% vs 1,2% ($p < 0,001$); Abandonaron el consentimiento 1,7% vs 2,1%; Desviación del protocolo: 0,2% vs 0,2%.

2. Pérdidas de seguimiento: No hay diferencias con 0,3% vs 0,3% respectivamente.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:

Adjuntamos la **tabla nnt-1** al final, para ver los resultados con más nitidez.

2º Efectos adversos: Los mostramos en la tabla de resultados en salud como conjunto de eventos adversos graves.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio:

Tabla DifMed-1: Pacientes con 61 años (DE 7,6) con historia de enfermedad cardiovascular o diabéticos sin historia de enfermedad cardiovascular.					
Estudio ILLUMINATE; mediana de seguimiento 1,5 años (550 días)	TORCE+ATORV; Media (DE); n = 7533	ATORV; Media (DE); n = 7534	Diferencia de medias (IC 95%)	Valor de p para la diferencia	Potencia de contraste
Cambios a los 12 meses desde el inicio					
Col total (mg/dl)	9,3 (26,3)	2,1 (22,4)	-7,2 (-7,98 a -6,42)	0,00	100%
Col HDL (mg/dl)	34,2 (17)	0,5 (6,8)	-33,7 (-34,11 a -33,29)	0,00	100%
Col LDL (mg/dl)	-21,5 (22,7)	0,9 (17,1)	22,4 (21,76 a 23,04)	0,00	100%

Abreviaturas: DE: desviación estándar o típica; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

4º ¿Se hizo el análisis de sensibilidad?: No lo especifica en ningún sitio, pero con las escasas pérdidas hacen pensar que no se modificaría el resultado.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: Sí
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí
¿Se mantiene oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Suponemos que sí.
¿Están equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí.
¿Se mantiene oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? Suponemos que sí. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: Sí.
¿Es completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: No.
¿Se contabilizan los abandonos?: Sí. ¿Y las pérdidas?: Sí.
¿Se hacen los cálculos por "intención de tratar"?: Sí.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la por la parada prematura, pues no creemos que las muertes se vean afectadas aunque no esté especificado en el artículo (ni en el suplemento) la ocultación de la secuencia de aleatorización en reclutadores, paciente y médicos que hacen el seguimiento. Recordemos que no es lo mismo no poder evitar

³ Este número de muertes no incluye los informados tras la discontinuación de la administración del fármaco de estudio el 2-dic-2006.

una muerte “por ineficacia de la intervención” (no beneficencia) que añadir una muerte por “inseguridad de la intervención” (maleficencia).

B) CONFLICTOS DE INTERESES.

El estudio fue diseñado por un comité independiente en colaboración con el laboratorio fabricante de torcetrapib (Pfizer), que además financió todo el estudio. Los autores principales del estudio declararon haber recibido pagos de varios laboratorios farmacéuticos por becas y conferencias.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Aunque el **colesterol HDL y LDL** terminan con mejores valores en el grupo de torcetrapib que en el grupo de atorvastatina, sin embargo los resultados muestran un balance de beneficios y riesgos negativo.

A) BENEFICIOS DE RESULTADOS EN SALUD: No se encuentran entre todas las variables.

B) DAÑOS AÑADIDOS: Hay significativamente más riesgos añadidos en:

1. **[Mort Coron, IAM, ACV, Hosp angina inestable]**, pues se producen 464/7533 (6,16%) primeros eventos en el grupo de torcetrapib frente a 373/7526 (4,96%) en el grupo de atorvastatina sola, que tras nuestro cálculo por incidencias acumuladas obtuvimos: RR 1,25 (1,09-1,42); AAR 1,2% (0,47% a 1,94%); **NND 83 (52 a 213) en 1,5 años**, que estimamos de magnitud de efecto moderada, y potencia 89,68%.

2. **Mortalidad por cualquier causa**, pues hay 93/7533 (1,23%) muertes en el grupo de torcetrapib frente a 59/7526 (0,78%) en el grupo de atorvastatina sola. Por incidencias acumuladas obtenemos: RR 1,57 (1,14-2,18); AAR 0,45% (0,12% a 0,77%); **NND 222 (130 a 807) en 1,5 años**, que estimamos de magnitud de efecto baja, y potencia 79,01%.

3. **Hospitalización por angina inestable**, pues hay 270/7533 (3,58%) eventos en el grupo de torcetrapib frente a 201/7526 (2,67%) en el de atorvastatina sola. Por incidencias acumuladas: RR 1,34 (1,12-1,61); AAR 0,91% (0,35% a 1,47%); **NND 109 (68 a 283) en 1,5 años**, que estimamos de magnitud de efecto moderada, y potencia 89,63%.

4. **Efectos adversos graves**, pues ocurren 1235/7533 (16,4%) frente a 1130/7534 (15%); RR 1,09 (1,02-1,18); AAR 1,4% (0,24% a 2,56%); **NND 71 (39 a 420) en 1,5 años**, que estimamos de magnitud de efecto moderada a baja, y potencia 65,61%.

Una vez más, mejoran los resultados de las variables intermedias (Col HDL y LDL) que pretenden ser predictoras de resultados en salud, y sin embargo los resultados en salud no lo confirman.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para **pacientes con 61 años (DE 7,6) con historia de enfermedad cardiovascular diabéticos sin historia de enfermedad cardiovascular**, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una **recomendación fuerte en contra** de utilizar torcetrapib⁴ añadido a atorvastatina frente a atorvastatina sola.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS. Hay más riesgos añadidos en la Variable principal [Mort Coron, IAM, ACV, Hosp angina inestable], Mortalidad por cualquier causa, Hospitalización por angina inestable y en los Efectos adversos graves.

⁴ Este ensayo clínico motivó que torcetrapib no se llegara a comercializar

B) INCONVENIENTES. Tomar una pastilla más.

C) COSTES. Sin necesidad de analizarlo, los costes serían superiores.

VI. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: No.

Tabla nnt-1: Pacientes con 61 años (DE 7,6) con historia de enfermedad cardiovascular o diabéticos sin historia de enfermedad cardiovascular.						
Estudio ILLUMINATE; mediana de seguimiento 1,5 años (550 días)	TORCE+ATORV	ATORV	Cálculo por riesgos acumulados			
	n= 7533	n= 7534	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
VARIABLE PRINCIPAL						
[Mort Coron, IAM, ACV, Hosp angina inestable]	464/7533 (6,16%)	373/7526 (4,96%)	1,25 (1,09-1,42)	-1,2% (-1,94% a -0,47%)	-83 (-52 a -213)	90%
VARIABLES SECUNDARIAS						
Mort por cualquier causa	93/7533 (1,23%)	59/7526 (0,78%)	1,57 (1,14-2,18)	-0,45% (-0,77% a -0,12%)	-222 (-130 a -807)	79%
Mort por enfermedad coronaria	40/7533 (0,53%)	33/7526 (0,44%)	1,21 (0,76-1,92)	-0,09% (-0,32% a 0,14%)	-1081 (732 a -314)	13%
IAM no fatal	142/7533 (1,89%)	118/7526 (1,57%)	1,2 (0,94-1,53)	-0,32% (-0,73% a 0,1%)	-315 (970 a -136)	32%
ACV	43/7533 (0,57%)	40/7526 (0,53%)	1,07 (0,7-1,65)	-0,04% (-0,28% a 0,2%)	-2543 (493 a -356)	5%
Hosp angina inestable	270/7533 (3,58%)	201/7526 (2,67%)	1,34 (1,12-1,61)	-0,91% (-1,47% a -0,35%)	-109 (-68 a -283)	90%
VARIABLES TERCIARIAS						
[Enf Coron, IAM no fatal o ACV]	214/7533 (2,84%)	185/7526 (2,46%)	1,16 (0,95-1,4)	-0,38% (-0,9% a 0,13%)	-261 (749 a -112)	31%
ACV hemorrágico	5/7533 (0,07%)	2/7526 (0,03%)	2,5 (0,48-12,87)	-0,04% (-0,12% a 0,05%)	-2513 (1954 a -835)	
ACV isquémico	31/7533 (0,41%)	30/7526 (0,4%)	1,03 (0,63-1,7)	-0,01% (-0,22% a 0,2%)	-7749 (509 a -451)	3%
ACV embólico	7/7533 (0,09%)	9/7526 (0,12%)	0,78 (0,29-2,09)	0,03% (-0,09% a 0,14%)	3751 (712 a -1098)	7%
AIT	23/7533 (0,31%)	13/7526 (0,17%)	1,77 (0,9-3,49)	-0,13% (-0,29% a 0,04%)	-754 (2786 a -343)	38%
Enf Vasc Periférica	110/7533 (1,46%)	159/7526 (2,11%)	0,69 (0,54-0,88)	0,65% (0,22% a 1,08%)	153 (93 a 447)	86%
Revascularización	505/7533 (6,7%)	403/7526 (5,35%)	1,25 (1,1-1,42)	-1,35% (-2,11% a -0,59%)	-74 (-170 a -47)	94%
Hospitalización con diagnóstico primario de Insuficiencia Cardíaca Congestiva	84/7533 (1,12%)	50/7526 (0,66%)	1,68 (1,18-2,38)	-0,45% (-0,75% a -0,14%)	-222 (-701 a -133)	84%
Evento coronario mayor	179/7533 (2,38%)	147/7526 (1,95%)	1,22 (0,98-1,51)	-0,42% (-0,89% a 0,05%)	-236 (2187 a -113)	43%
Evento CV mayor y Revasc	738/7533 (9,8%)	589/7526 (7,83%)	1,25 (1,13-1,39)	-1,97% (-2,88% a -1,06%)	-51 (-94 a -35)	99%
Evento CV mayor, Revasc y Enf Vasc periférica	820/7533 (10,89%)	723/7526 (9,61%)	1,13 (1,03-1,25)	-1,28% (-2,25% a -0,31%)	-78 (-323 a -44)	74%
ACV y AIT	65/7533 (0,86%)	53/7526 (0,7%)	1,23 (0,85-1,76)	-0,16% (-0,44% a 0,13%)	-630 (775 a -226)	20%
IAM relacionado con el proceso.	11/7533 (0,15%)	8/7526 (0,11%)	1,37 (0,55-3,41)	-0,04% (-0,16% a 0,09%)	-2517 (1150 a -619)	10%
<p>Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular (ictus); AIT: ataque isquémico transitorio; CV: cardiovascular; Enf Vasc: enfermedad vascular; Hosp: hospitalización; IAM: infarto agudo de miocardio; Mort: mortalidad; Mort Coron: mortalidad por enfermedad coronaria; Revasc: proceso de revascularización coronaria; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.</p>						

Tabla nnt-2: Efectos adversos de los que informan los autores y el editor						
Estudio ILLUMINATE; mediana de seguimiento 1,5 años (550 días)	TORCE+ATORV n= 7533	ATORV n= 7534	Cálculo por incidencias acumuladas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
EFFECTOS ADVERSOS (BÚSQUEDA PASIVA)						
Efectos adversos graves	1235/7533 (16,4%)	1130/7534 (15%)	1,09 (1,02-1,18)	-1,4% (-2,56% a -0,24%)	-71 (-39 a -420)	65,61%

Abreviaturas: **NNT**: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **RAR**: reducción absoluta del riesgo; **RR**: riesgo relativo.