

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio PROfESS: Telmisartán para prevenir eventos cardiovasculares y recurrencia de ictus.

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu s, Lawton WA, et al. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2008;359:1225-37.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: ataque isquémico transitorio; ARA II: antagonistas del receptor de angiotensina II; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; InsufCard: insuficiencia cardíaca; Mort: mortalidad (por todas las causas); MortCV: mortalidad por causa cardiovascular; 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; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

NOTA: Nosotros calculamos los beneficios y riesgos por "riesgos acumulados" salvo que indiquemos otra modalidad. Calculamos los intervalos para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

Mantener la tensión arterial baja después de un ictus reduce la recurrencia de nuevos ictus. Además, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) disminuyen la tasa de nuevos eventos cardiovasculares, incluido el ictus. Sin embargo, el efecto de la bajada de la tensión arterial inmediatamente después de sufrir un ictus no está claramente establecido. Este ensayo estudia el efecto de telmisartán iniciado rápidamente tras el ictus.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Investigar si telmisartán 80 mg/ día podría reducir el riesgo de padecer un ictus cuando se inicia en los 4 meses posteriores a un ictus y se mantiene 2,5 años.

Duración planificada: 2,5 años de seguimiento.

B) TIPO DE ESTUDIO.

ECA controlado con placebo, multicéntrico, doble ciego para telmisartán frente a placebo. Sobre ambos grupos, mediante un diseño 2 x 2 factorial, se asigna aleatoriamente un doble ciego con aspirina más dipiridamol frente a clopidogrel.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Pacientes de 55 años o más que hubieran tenido un ictus en los 90 días previos y cuya condición clínica fuera estable. Después de reclutar 6000 pacientes, se modificaron los criterios de inclusión para aceptar pacientes de 50-54 años que hubieran tenido un ictus entre los 90-120 días previos, si además tenían al menos dos factores de riesgo adicionales.

2º Criterios de exclusión: Pacientes que hubieran tenido un ictus primario hemorrágico, discapacidades severas tras ictus, contraindicación a agentes antiplaquetarios, u otros factores que impidieran la aleatorización.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias: Recurrencia de ictus de cualquier tipo.

2º Variables secundarias: 1) Combinada de eventos cardiovasculares [Muerte por causas cardiovascular, infarto de miocardio, ictus recurrente, empeoramiento o nueva insuficiencia cardíaca]; 2) Incidencia de diabetes.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º **¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí; los pacientes fueron asignados por un sistema central de aleatorización automatizado a través de teléfono.

2º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí

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

a) **Grupo de intervención:** Telmisartán, 10.146 pacientes.

b) **Grupo de control:** Placebo, 10.186 pacientes.

3º **¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí. Edad 66,1 años (DE 8,6); Mujeres 36%; Presión sanguínea 144,1 (DE 16,6) / 16,5 (DE 10,5) mm Hg; Frecuencia cardíaca 73,2 puls/min (DE 1,7); Mujeres 36%; IMC 26,8 kg/m² (DE 5,0). **HISTORIA CLÍNICA:** Ictus o AIT previos 24,6%; **Arterioesclerosis** 18,7% vs 20,2%, $p= 0,009$; Fibrilación auricular 2,7%; HTA 74%; DM 28,2%; Hiperlipidemia 46,7%; Hipertrofia VI 15,6%; Fumador actual /pasado 21,2% /36,2%. **MEDICACIÓN:** Estatinas 47,3%; IECA 37%; Diuréticos 21%; Calcioantagonistas 24,4%; Betabloqueantes 20,8%. Puntos en la escala de Rankin modificada¹: cero 14%, uno 37,3%, dos 25%, tres a cinco 23,7%.; Entre el ictus y el comienzo del tratamiento: 15 días de mediana.

4º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?:** Sí y sí, como consta en el protocolo del estudio². **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º **Pauta de tratamientos y cuidados:**

Una vez al día telmisartán 80 mg/día o placebo.

Los pacientes fueron evaluados en el momento del alta del hospital o en una visita a la clínica en la 1ª semana y luego a los 1, 3, y 6 meses; y a continuación cada 6 meses. Fueron programadas llamadas telefónicas entre las visitas clínicas.

2º **Tiempo de seguimiento conseguido:** Media de seguimiento 2,5 años (rango 1,5 a 4,3).

3º **¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** No.

4º **Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:**

1. **Suspendieron el tratamiento a causa de efectos adversos:** 1450 (14,3%) en el grupo de telmisartán frente a 1127 (11,1%) en el grupo placebo ($p<0,001$). Hubo diferencias en cuanto a síntomas de hipotensión, síncope, diarrea y fibrilación auricular entre los grupos.

2. **Pérdidas:** Hubo diferencia estadísticamente significativa entre las 51/10146 (0,5%)

¹ La puntuación de la escala de Rankin modificada va desde cero (perfecta salud) a seis puntos (muerte). 0: Sin síntomas. 1: Discapacidad no significativa. Capaz de llevar a cabo todas las actividades habituales, a pesar de los síntomas. 2: Discapacidad leve. Capaz de llevar a cabo sus propios asuntos sin asistencia, pero incapaz de llevar a cabo todas las actividades previas. 3: Discapacidad moderada. Requiere alguna ayuda, pero capaz de caminar sin asistencia. 4: Discapacidad moderada a severa. Incapaz de atender sus propias necesidades corporales sin asistencia, e incapaz de caminar sin ayuda. 5: Discapacidad grave. Requiere cuidados de enfermería y atención constante, postrado en cama, incontinente.

² Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis* 2007;23:368-80. [Erratum, *Cerebrovasc Dis* 2008;25:192.]

pérdidas del grupo de telmisartán frente a las 74/10186 (0,73%) del grupo placebo, $p = 0,0412$.

5° Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar, como consta en el protocolo del estudio.

C) RESULTADOS.

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

Paciente de 66 (DE 8) años con ictus dentro de los 90 días previos (media 15 días) al inicio de tratamiento.						
PROFESS; mediana 30 meses	Telmisartán n= 10146	Placebo n= 10186	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
VARIABLE PRIMARIA						
Ictus recurrente	880 /10146 (8,67%)	934 /10186 (9,17%)	0,95 (0,87-1,03)	0,5% (-0,29% a 1,28%)	202 (78 a -347)	23,56%
Detalles de la variable principal						
Ictus isquémico	774 /10146 (7,63%)	811 /10186 (7,96%)	0,96 (0,87-1,05)	0,33% (-0,4% a 1,07%)	300 (93 a -247)	14,13%
Ictus hemorrágico	59 /10146 (0,58%)	69 /10186 (0,68%)	0,86 (0,61-1,21)	0,1% (-0,13% a 0,32%)	1043 (317 a -797)	13,64%
Otro o desconocido	47 /10146 (0,46%)	54 /10186 (0,53%)	0,87 (0,59-1,29)	0,07% (-0,13% a 0,26%)	1495 (380 a -765)	9,99%
VARIABLE SECUNDARIA						
[MortCV, IAM, Ictus, o Nueva o empeoramiento de la InsufCard]	1367 /10146 (13,47%)	1463 /10186 (14,36%)	0,94 (0,88-1)	0,89% (-0,06% a 1,84%)	112 (54 a -1611)	44,85%
Nuevo diagnóstico de diabetes	125 /10146 (1,23%)	151 /10186 (1,48%)	0,83 (0,66-1,05)	0,25% (-0,07% a 0,57%)	399 (176 a -1414)	33,77%
OTRAS VARIABLES						
[MortCV, IAM o Ictus]	1289 /10146 (12,7%)	1377 /10186 (13,52%)	0,94 (0,88-1,01)	0,81% (-0,11% a 1,74%)	123 (57 a -877)	40,43%
Muerte por cualquier causa	755 /10146 (7,44%)	740 /10186 (7,26%)	1,02 (0,93-1,13)	-0,18% (-0,89% a 0,54%)	-567 (185 a -112)	6,97%
MortCV o Ictus recurrente	1171 /10146 (11,54%)	1249 /10186 (12,26%)	0,94 (0,87-1,01)	0,72% (-0,17% a 1,61%)	139 (62 a -588)	35,37%
EFFECTOS ADVERSOS QUE MOTIVARON SUSPENSIÓN TRATAMIENTO						
Nº total de abandonos (temporal o permanente)	1450 /10146 (14,29%)	1127 /10186 (11,06%)	1,29 (1,2-1,39)	-3,23% (-4,14% a -2,31%)	-31 (-43 a -24)	100%
Síntomas de Hipotensión	393 /10146 (3,87%)	186 /10186 (1,83%)	2,12 (1,79-2,52)	-2,05% (-2,5% a -1,59%)	-49 (-63 a -40)	100%
Síncope	21 /10146 (0,21%)	6 /10186 (0,06%)	3,51 (1,42-8,7)	-0,15% (-0,25% a -0,03%)	-675 (-2919 a -403)	82,54%
Hipertensión descontrolada	13 /10146 (0,13%)	17 /10186 (0,17%)	0,77 (0,37-1,58)	0,04% (-0,07% a 0,15%)	2580 (670 a -1338)	10,74%
Dolor de cabeza	231 /10146 (2,28%)	203 /10186 (1,99%)	1,14 (0,95-1,38)	-0,28% (-0,68% a 0,12%)	-352 (863 a -147)	28,73%
Diarrea	69 /10146 (0,68%)	45 /10186 (0,44%)	1,54 (1,06-2,24)	-0,24% (-0,44% a -0,03%)	-420 (-3718 a -225)	62,29%
Náuseas	104 /10146 (1,03%)	72 /10186 (0,71%)	1,45 (1,08-1,96)	-0,32% (-0,57% a -0,06%)	-314 (-1710 a -174)	68,67%
Vómitos	74 /10146 (0,73%)	61 /10186 (0,6%)	1,22 (0,87-1,71)	-0,13% (-0,36% a 0,1%)	-766 (1029 a -281)	20,74%
Angioedema	23 /10146 (0,23%)	31 /10186 (0,3%)	0,74 (0,43-1,28)	0,08% (-0,07% a 0,22%)	1288 (450 a -1420)	18,80%
Insuficiencia renal	28 /10146 (0,28%)	18 /10186 (0,18%)	1,56 (0,86-2,82)	-0,1% (-0,23% a 0,04%)	-1007 (2534 a -430)	31,85%
Hiperpotasemia	14 /10146 (0,14%)	6 /10186 (0,06%)	2,34 (0,9-6,09)	-0,08% (-0,17% a 0,02%)	-1265 (5070 a -594)	43,52%
Fibrilación auricular	81 /10146 (0,8%)	50 /10186 (0,49%)	1,63 (1,14-2,31)	-0,31% (-0,53% a -0,08%)	-325 (-1230 a -190)	78,15%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MortCV: mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Mostramos la tabla al final para ver los resultados con más nitidez y narramos los resultados en la DISCUSIÓN.

2° Efectos adversos: Figuran en la tabla.

3° Variables intermedias y/o de laboratorio: La diferencia en el descenso de la presión sanguínea favoreció a telmisartán en 3,8 / 2,0 mm Hg más que en el grupo placebo.

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 mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?:	Sí.
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?:	Sí.
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?	Sí, sí. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?:
	Sí.
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?:	Sí.
¿Se contabilizaron los abandonos?:	Sí. ¿Y las pérdidas?:
	Sí.
¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"?:	Sí.
¿Cumplieron con no detenerlo antes de lo previsto?:	Sí.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

B) CONFLICTOS DE INTERESES.

Financiado por Boehringer Ingelheim, con soporte adicional de Bayer Schering Pharma y Glaxo Smithkline.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (RESULTADOS EN SALUD): 1) Ictus recurrente; 2) Ictus isquémico; 3) Ictus hemorrágico; 4) IAM no fatal; 5) Incidencia de diabetes, 6) [MortCV, IAM, Ictus, o Nueva o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca]; 6) [MortCV, IAM o Ictus]; 7) Muerte por cualquier causa; 8) Deterioro cognitivo significativo; 9) Demencia.

B) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD). No se encontró beneficio en el grupo de telmisartán respecto a placebo en ninguna variable.

C) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD). Se encontraron significativamente más riesgos añadidos en el grupo de telmisartán que en el de placebo en: 1) los Síntomas de hipotensión en 3,87% vs 1,83% pacientes, NND 49 (40 a 63), si bien los síncope fueron de muy escaso impacto, en 0,25% vs 0,06% pacientes, NND 67 (403 a 2919). Los eventos de fibrilación auricular en 0,8% vs 0,5% pacientes fueron de magnitud muy baja, 0,8% vs 0,5%, NND 325 (190 a 1230).

D) VALORES EN VARIABLES INTERMEDIAS.

La diferencia en el descenso de la presión sanguínea favoreció a telmisartán en 3,8 / 2,0 mm Hg más que en el grupo placebo.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 66 (DE 8) años con ictus dentro de los 90 días previos (media 15 días) al inicio de tratamiento, 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 utilización de telmisartán en el régimen de tratamientos.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: No hubo beneficio en la variable principal "Ictus recurrente", ni tampoco en las variables Ictus isquémico, Ictus hemorrágico, IAM no fatal, Incidencia de diabetes, MortCV, [IAM, Ictus, o Nueva o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca]; [MortCV, IAM o Ictus]; 7) Muerte por cualquier causa; 8) Deterioro cognitivo significativo; 9) Demencia.

Hubo significativamente más riesgos añadidos con telmisartán en "síntomas de hipotensión" con un NND 40 (40 a 63), si bien siendo muy bajas las incidencias con síncope y fibrilación auricular.

B) INCONVENIENTES: Sobremedicación del paciente con una pastilla más.

C) COSTES: Telmisartán 80 mg, 260 euros/año.

VII. ¿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.

Paciente de 66 (DE 8) años con ictus dentro de los 90 días previos (media 15 días) al inicio de tratamiento.						
PROFESS; mediana 30 meses	Telmisartán n= 10146	Placebo n= 10186	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
VARIABLE PRIMARIA						
Ictus recurrente	880 /10146 (8,67%)	934 /10186 (9,17%)	0,95 (0,87-1,03)	0,5% (-0,29% a 1,28%)	202 (78 a -347)	23,56%
Detalles de la variable principal						
Ictus isquémico	774 /10146 (7,63%)	811 /10186 (7,96%)	0,96 (0,87-1,05)	0,33% (-0,4% a 1,07%)	300 (93 a -247)	14,13%
Ictus hemorrágico	59 /10146 (0,58%)	69 /10186 (0,68%)	0,86 (0,61-1,21)	0,1% (-0,13% a 0,32%)	1043 (317 a -797)	13,64%
Otro o desconocido	47 /10146 (0,46%)	54 /10186 (0,53%)	0,87 (0,59-1,29)	0,07% (-0,13% a 0,26%)	1495 (380 a -765)	9,99%
VARIABLE SECUNDARIA						
[MortCV, IAM, Ictus, o Nueva o empeoramiento de la InsufCard]	1367 /10146 (13,47%)	1463 /10186 (14,36%)	0,94 (0,88-1)	0,89% (-0,06% a 1,84%)	112 (54 a -1611)	44,85%
Nuevo diagnóstico de diabetes	125 /10146 (1,23%)	151 /10186 (1,48%)	0,83 (0,66-1,05)	0,25% (-0,07% a 0,57%)	399 (176 a -1414)	33,77%
OTRAS VARIABLES						
[MortCV, IAM o Ictus]	1289 /10146 (12,7%)	1377 /10186 (13,52%)	0,94 (0,88-1,01)	0,81% (-0,11% a 1,74%)	123 (57 a -877)	40,43%
Muerte por cualquier causa	755 /10146 (7,44%)	740 /10186 (7,26%)	1,02 (0,93-1,13)	-0,18% (-0,89% a 0,54%)	-567 (185 a -112)	6,97%
MortCV o Ictus recurrente	1171 /10146 (11,54%)	1249 /10186 (12,26%)	0,94 (0,87-1,01)	0,72% (-0,17% a 1,61%)	139 (62 a -588)	35,37%
EFECTOS ADVERSOS QUE MOTIVARON SUSPENSIÓN TRATAMIENTO						
Nº total de abandonos (temporal o permanente)	1450 /10146 (14,29%)	1127 /10186 (11,06%)	1,29 (1,2-1,39)	-3,23% (-4,14% a -2,31%)	-31 (-43 a -24)	100%
Síntomas de Hipotensión	393 /10146 (3,87%)	186 /10186 (1,83%)	2,12 (1,79-2,52)	-2,05% (-2,5% a -1,59%)	-49 (-63 a -40)	100%
Síncope	21 /10146 (0,21%)	6 /10186 (0,06%)	3,51 (1,42-8,7)	-0,15% (-0,25% a -0,03%)	-675 (-2919 a -403)	82,54%
Hipertensión descontrolada	13 /10146 (0,13%)	17 /10186 (0,17%)	0,77 (0,37-1,58)	0,04% (-0,07% a 0,15%)	2580 (670 a -1338)	10,74%
Dolor de cabeza	231 /10146 (2,28%)	203 /10186 (1,99%)	1,14 (0,95-1,38)	-0,28% (-0,68% a 0,12%)	-352 (863 a -147)	28,73%
Diarrea	69 /10146 (0,68%)	45 /10186 (0,44%)	1,54 (1,06-2,24)	-0,24% (-0,44% a -0,03%)	-420 (-3718 a -225)	62,29%
Naúseas	104 /10146 (1,03%)	72 /10186 (0,71%)	1,45 (1,08-1,96)	-0,32% (-0,57% a -0,06%)	-314 (-1710 a -174)	68,67%
Vómitos	74 /10146 (0,73%)	61 /10186 (0,6%)	1,22 (0,87-1,71)	-0,13% (-0,36% a 0,1%)	-766 (1029 a -281)	20,74%
Angioedema	23 /10146 (0,23%)	31 /10186 (0,3%)	0,74 (0,43-1,28)	0,08% (-0,07% a 0,22%)	1288 (450 a -1420)	18,80%
Insuficiencia renal	28 /10146 (0,28%)	18 /10186 (0,18%)	1,56 (0,86-2,82)	-0,1% (-0,23% a 0,04%)	-1007 (2534 a -430)	31,85%
Hiperpotasemia	14 /10146 (0,14%)	6 /10186 (0,06%)	2,34 (0,9-6,09)	-0,08% (-0,17% a 0,02%)	-1265 (5070 a -594)	43,52%
Fibrilación auricular	81 /10146 (0,8%)	50 /10186 (0,49%)	1,63 (1,14-2,31)	-0,31% (-0,53% a -0,08%)	-325 (-1230 a -190)	78,15%
Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; MortCV: mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.						