

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio SCOPE sobre cognición y pronosis en ancianos: Resultados principales de un ensayo doble ciego.

Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trekwaldner P, Zanchetti A, Group SS. The study on Cognition and Pronogsis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003;21:875-886.

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; Col: colesterol; HR: hazard ratio; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; LSN: límite superior de la normalidad; MMSE (Mini Mental State Examination): mini examen del estado mental; Mort: mortalidad (por todas las causas); Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular, NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo.

NOTA: Los beneficios y riesgos están calculados por “riesgos acumulados” salvo que se indique otra modalidad. Los intervalos están calculados para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que se indique expresamente otro porcentaje. Calculadora disponible en la web evalmed.es, pestaña HERRAMIENTAS.

I. INTRODUCCIÓN.

Hasta esas fechas se conocían los beneficios de bajar la presión arterial en pacientes ancianos hipertensos pero no estaban claros en los que tienen la presión arterial elevada moderadamente.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO.

Evaluar el efecto de candesartán frente a placebo en pacientes ancianos con presión arterial moderadamente elevada sobre los eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto no fatal o ictus no fatal), deterioro cognitivo y demencia.

Duración programada: 2 años, ampliables si la tasa de eventos era menor a la esperada.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.

Significación estadística 5% (dos colas), potencia estadística del 87% para detectar un 23% de RRR en la variable [Mortalidad cardiovascular, IAM o ACV], asumiendo un 5,53% de eventos/año en el grupo de placebo (obtenido desde el estudio STOP¹ a partir de los 11,53% de primeros eventos en 25 meses con placebo). Con estas características, y para ese tiempo de 25 meses, nuestros cálculos arrojan una muestra de 2.483 pacientes por grupo.

Los investigadores analizan la diferencia en cada variable entre los grupos (en *time to event*) mediante el test de log-rank. Las diferencias entre los porcentajes de pacientes con eventos las analizan con el test chi cuadrado. Las variables continuas tales como cambio en la PA y MMSE las distribuyen y testan con el análisis de de la covarianza.

Nosotros calculamos los beneficios y riesgos por “riesgos acumulados” salvo que indiquemos otra modalidad.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra

CALCULO TAMAÑO MUESTRA PARA DIFERENCIAS DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	11,5%	qA	88,47%
% RA intervención	8,9%	qB	91,12%
pM (=proporción Media)	10,2%	qM	0,8979595
Para un error alfa	5%	=> z α /2 =	1,960
Para un error beta	13%	=> z β =	1,126
numerador	1,746		
denominador	0,001		
n (cada grupo) =	2.483		
2n (total) =	4.966		

Seguimiento proyectado: 2,08 años (25 meses).
 Riesgo esperado en el grupo de control = 5,53%/año x 2,08 años = 11,5%
 Riesgo esperado en el grupo de intervención = RAi= RR x RAc = 0,77 x 11,5% = 8,9%

Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
286	Nº eventos esperados en el grupo control = 11,5% x 2483
220	Nº eventos esperados en el grupo control = 8,9% x 2483
507	Suma de los eventos

Significación estadística = 5%
 Si potencia estadística = 87% => error beta = 100% - 87% = 13%

¹ Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991;338(8778):1281-5.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Hombres y mujeres de entre 70-89 años tratados o no tratados de hipertensión, a los que se sometió a un período de rodaje (1 a 3 meses) y cambió su medicación antihipertensiva a 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día, o se instituyó como nueva.

2º Criterios de inclusión: PAS 160-179 mm Hg y/o PAD 90-99 mmHg y puntuación en el Mini Mental State Examination (MMSE)² \geq 24 puntos medidas en 2 ocasiones seguidas separadas al menos 14 días en el periodo de rodaje.

3º Criterios de exclusión: Hipertensión secundaria, PAS \geq 180 mm Hg, hipotensión ortostática, necesidad de antihipertensivos distintos a hidroclorotiazida durante el periodo de rodaje, ACV o IAM en los seis meses previos, insuficiencia cardíaca descompensada, GOT o GPT $>$ 3 LSN, creatinina \geq 2 mg/dl y \geq 1,6 mg/dl en mujeres, contraindicación para HCTZ o cualquiera de los fármacos del estudio, enfermedad concomitante grave, alcoholismo y drogadicción.

También se suman otros criterios de exclusión relacionados con la función cognitiva y medicación al uso, además de trastorno mental (como depresión grave) y tratamiento con psicofármacos en los 6 meses previos.

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1º Variables primarias.

Variable primaria tiempo hasta el primer evento coronario mayor: a) tiempo hasta el primer evento de [Mortalidad cardiovascular, IAM o ACV].

2º Variables secundarias.

Variables secundarias: tiempo hasta el primer evento de: 1) Muerte Cardiovascular; 2) ACV fatal y no fatal; 3) IAM; 4) Función cognitiva medida con el MMSE; 5) Demencia.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí.

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 A de intervención:** Grupo de candesartán, 2477 pacientes.

b) **Grupo B de control:** Grupo de placebo, 2460 pacientes.

3º ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos? Sí. Media de edad 76,4 años; Mayores de 80 años 21,3%; Mujeres 64,5%; Puntuación MMSE (de 1 a 30) 28,5; Presión arterial 166,2/90,2 mm Hg; Hipertensión sistólica aislada 30,7%; Tratados de hipertensión 52,5%; Fumadores 8,7%. **COMORBILIDADES:** IAM 4,5%; ACV 3,9%; Diabetes 12,1%; **OTROS FACTORES DE RIESGO:** Frecuencia cardíaca 75,3 puls/min; IMC 27 Kg/m²; Colesterol 238 mg/dl; Creatinina 1 mg/dl; Glucosa 111 mg/dl. **MEDICACIÓN CONCOMITANTE:** Con hipolipemientes 9,4%; AINE o aspirina 25,3%; Psicofármacos 10%.

4º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: Sí y Sí. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Sí.

² MMSE: Escala de 0 a 30 puntos, siendo la mejor valoración del estado mental la de 30 puntos. Se puntúa con 1 punto por cada respuesta correcta. Su distribución es: 10 puntos por orientación, 5 puntos por los ítems de atención, 8 puntos por los ítems de lenguaje y 1 punto por el ítem de viso-construcción. El valor de corte tradicional es de 24 puntos, sin embargo hay que tener en cuenta la población evaluada. Se utiliza también un corte de 26, que es lo que utiliza la mayoría de estudios internacionales. Entre 30 y 27 puntos: Sin Deterioro. Entre 26 y 25: Dudoso o Posible Deterioro. Entre 24 y 10: Demencia Leve a Moderada. Entre 9 y 6: Demencia Moderada a Severa. Menos de 6: Demencia Severa.

B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Se asigna a los pacientes a tomar candesartán 8 mg o placebo. Tras el primer mes, se duplica la dosis de candesartán o placebo si: a) PAS >160 mm Hg o el descenso de PAS <10 mm Hg; o b) PAD >85 mm Hg. En el tercer mes, se añade en ambos grupos en abierto otra medicación antihipertensiva (salvo ARA II o IECA) si PAS permanece >160 mm Hg o PAD permanece >85 mm Hg. Esta estrategia supuso que al final el grupo de control en realidad representó a una terapia antihipertensiva con hidroclorotiazida u otros diuréticos, betabloqueantes y/o calcioantagonistas.

Utilización de los diferentes tipos de fármacos antihipertensivos durante el estudio (% de pacientes)		
	Candesartán, n= 2477	Placebo, n= 2460
Fármaco de estudio solo (*)	25%	16%
Fármaco de estudio + HCTZ 12,5 mg en el inicio	26%	18%
Fármaco de estudio + otros antihipertensivos a lo largo del estudio (HCTZ > 12,5 mg u otros diuréticos, betabloqueantes y/o calcioantagonistas)	49%	66%
Total	100%	100%

(*) Fármaco de estudio se refiere a candesartán para el grupo de intervención y placebo para el grupo de control

Visitas de seguimiento en los meses 1 y 3 después de la aleatorización, y cada 6 meses a partir de entonces.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: Media de seguimiento de 3,7 años.

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

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1) **Abandonos de tratamiento por efectos adversos:** No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 372/2477 (15%) en el grupo de candesartán frente a los 418/2460 (17%) en el grupo placebo, $p=0,06$.

2) **Pérdidas:** No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las 6 (0,24%) pérdidas en el grupo de candesartán frente a las 2 (0,08%) en el grupo placebo, $p=0,16$.

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

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primarias y secundarias.

Paciente de 70 a 89 años, con presión arterial elevada moderadamente (166/90 mm Hg de media), sin deterioro cognitivo (28,5 puntos de media en el Mini Mental State Examination).						
Estudio SCOPE, Media de seguimiento 3,7 años	Nº eventos (%) Candesartán; n= 2477	Nº eventos (%) Placebo; n= 2460	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	Potencia
[MorCV, IAM o ACV]	242/2477 (9,77%)	268/2460 (10,89%)	0,9 (0,75-1,07)	1,12% (-0,58% a 2,82%)	89 (35 a -173)	25,47%
Muerte por cualquier causa	259/2477 (10,46%)	266/2460 (10,81%)	0,97 (0,82-1,14)	0,36% (-1,37% a 2,08%)	280 (48 a -73)	6,03%
Muerte por causa CV	145/2477 (5,85%)	152/2460 (6,18%)	0,95 (0,76-1,18)	0,33% (-1,01% a 1,66%)	308 (60 a -99)	6,96%
IAM no fatal	54/2477 (2,18%)	47/2460 (1,91%)	1,14 (0,77-1,68)	-0,27% (-1,07% a 0,54%)	-371 (187 a -93)	9,85%
ACV no fatal	68/2477 (2,75%)	93/2460 (3,78%)	0,73 (0,53-0,99)	1,04% (0,03% a 2,03%)	97 (49 a 3667)	53,63%
Deterioro cognitivo	113/2416 (4,68%)	125/2409 (5,19%)	0,9 (0,7-1,16)	0,51% (-0,72% a 1,74%)	195 (58 a -139)	12,74%
Demencia	62/2477 (2,5%)	57/2460 (2,32%)	1,08 (0,76-1,54)	-0,19% (-1,05% a 0,68%)	-538 (146 a -95)	6,26%

ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; Mort: mortalidad (por todas las causas); MortCV: mortalidad por causa cardiovascular; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR riesgo relativo.

Adjuntamos esta misma tabla al final para ver los resultados con más nitidez.

2º Efectos adversos.

Incidencia de diabetes: No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el 4,3% de diabetes incidente en el grupo de candesartán y el 5,3% en el grupo placebo, $p=0,09$.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio:

Presión sanguínea: Durante el estudio la media descendió 21,7/10,8 mm Hg en el grupo de candesartán y 18,5/9,2 mm Hg en el grupo placebo. La diferencia en el descenso favoreció a candesartán en **3,2 / 1,6 (DE 1,1) mm Hg** ($p<0,001$) más que en el grupo placebo.

Puntuación en el MMSE: No hubo diferencias estadísticamente significativas, pues durante el estudio la media de la puntuación descendió de 28,5 a 28 en el grupo de candesartán y desde 28,5 a 27,9

en el grupo placebo. En la tabla de resultados mostramos que no hubo diferencias entre el número de pacientes con deterioro cognitivo significativo ni con incidencia de demencia.

Creatinina: Se incrementó desde desde 1,03 mg/dl en el inicio para ambos grupos a 1,14 mg/dl en el grupo de candesartán y a 1,09 mg/dl en el grupo placebo, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos.

Otros parámetros hematológicos de rutina: No hubo cambios relevantes en ambos grupos.

4° ¿Se hizo análisis de sensibilidad? No lo cita el artículo.

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.

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA.

B) CONFLICTOS DE INTERESES.

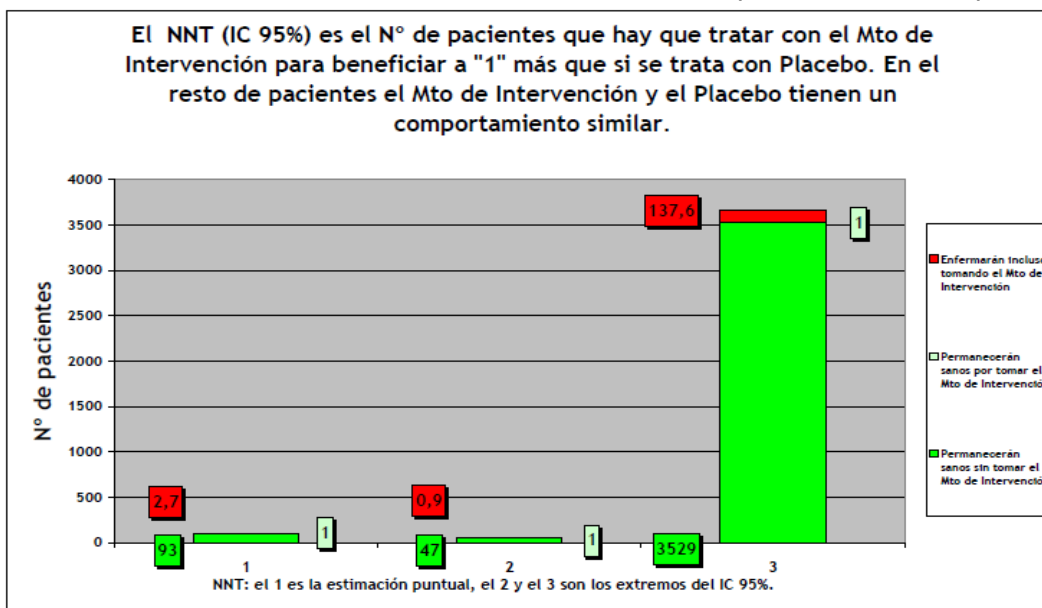
Financiado por Astra-Zéneca.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (RESULTADOS EN SALUD): 1) [Mortalidad CV, IAM o ACV]; 2) Muerte por cualquier causa; 3) Muerte por causa CV; 4) IAM no fatal; 5) Deterioro cognitivo significativo; 6) Demencia; ni 7) Incidencia de diabetes.

B) BENEFICIOS (RESULTADOS EN SALUD).

De todas las variables de resultados en salud investigados, únicamente se encontró un beneficio estadísticamente significativo en **ACV no fatal**, 68/2477 (2,75%) eventos en el grupo de candesartán frente a 3/2460 (3,78%), siendo las medidas del efecto por riesgos acumulados: RR 0,73 (0,53-0,99); RAR 1,04% (0,03% a 2,03%); **NNT 97 (49 a 3667) en 3,7 años**, cuya magnitud de efecto estimamos muy baja, y potencia resultante 53,6 (resultado no concluyente, por estar muy por debajo del 87% de potencia programada por los investigadores). En el siguiente gráfico de barras representamos la regla del 1, es decir en cuántos no es efectivo el fármaco en el ACV no fatal por cada “1” en el que es efectivo.



C) RIESGOS AÑADIDOS (RESULTADOS EN SALUD). No se encontraron más riesgos añadidos en el grupo de candesartán que en el de placebo.

D) VALORES EN VARIABLES INTERMEDIAS.

La diferencia en el descenso favoreció a candesartán en 3,2 / 1,6 (DE 1,1) mm Hg ($p < 0,001$) más que en el grupo placebo.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 70 a 89 años, con presión arterial elevada moderadamente (166/90 mm Hg de media), sin deterioro cognitivo (28,5 puntos de media en el Mini Mental State Examination), circunscribiéndonos a lo ocurrido en este ensayo, hacemos una recomendación débil³ en contra de añadir candesartán al tratamiento con hidroclorotiazida u otros diuréticos, betabloqueantes y/o calcioantagonistas.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: No hubo beneficio en la variable principal [Mortalidad CV, IAM o ACV], ni tampoco en las variables Muerte por cualquier causa; Muerte por causa CV; IAM no fatal; Deterioro cognitivo significativo; Demencia; ni Incidencia de diabetes. El único beneficio, que fue en la variable ACV no fatal arrojó un NNT 97 (49 a 3667) en 3,7 años cuyo efecto estimamos muy bajo, y no concluyente en virtud de la baja potencia resultante del 53,6%.

Los riesgos añadidos no fueron diferentes a los del grupo placebo.

B) INCONVENIENTES: El de tomar una pastilla más.

C) COSTES: Aproximadamente 0,56 euros/día (203 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 para la mayoría.

³ Una recomendación débil en contra significa que el panel estima que los beneficios no justifican los riesgos añadidos, inconvenientes y costes. En esta situación una mayoría de pacientes informados no querían que se les indicara o aplicara la intervención, pero el resto sí.

Paciente de 70 a 89 años, con presión arterial elevada moderadamente (166/90 mm Hg de media), sin deterioro cognitivo (28,5 puntos de media en el Mini Mental State Examination).

Estudio SCOPE, Media de seguimiento 3,7 años	N° eventos (%) Candesartán; n= 2477	N° eventos (%) Placebo; n= 2460	Cálculo por riesgos acumulados			
			RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	Potencia
[MorCV, IAM o ACV]	242/2477 (9,77%)	268/2460 (10,89%)	0,9 (0,75-1,07)	1,12% (-0,58% a 2,82%)	89 (35 a -173)	25,47%
Muerte por cualquier causa	259/2477 (10,46%)	266/2460 (10,81%)	0,97 (0,82-1,14)	0,36% (-1,37% a 2,08%)	280 (48 a -73)	6,03%
Muerte por causa CV	145/2477 (5,85%)	152/2460 (6,18%)	0,95 (0,76-1,18)	0,33% (-1,01% a 1,66%)	308 (60 a -99)	6,96%
IAM no fatal	54/2477 (2,18%)	47/2460 (1,91%)	1,14 (0,77-1,68)	-0,27% (-1,07% a 0,54%)	-371 (187 a -93)	9,85%
ACV no fatal	68/2477 (2,75%)	93/2460 (3,78%)	0,73 (0,53-0,99)	1,04% (0,03% a 2,03%)	97 (49 a 3667)	53,63%
Deterioro cognitivo	113/2416 (4,68%)	125/2409 (5,19%)	0,9 (0,7-1,16)	0,51% (-0,72% a 1,74%)	195 (58 a -139)	12,74%
Demencia	62/2477 (2,5%)	57/2460 (2,32%)	1,08 (0,76-1,54)	-0,19% (-1,05% a 0,68%)	-538 (146 a -95)	6,26%

ACV: accidente cerebrovascular; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; Mort: mortalidad (por todas las causas); MortCV: mortalidad por causa cardiovascular, NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR riesgo relativo.