



UNIVERSITAT POLITÈCNICA  
DE CATALUNYA  
BARCELONATECH

# MÓDULO 6: Apartado I

## Lectura crítica con CONSORT

---

Presentada por Alexandre González.  
Tutores: Marta Vilaró, Laura Riba y  
Héctor Rufino

Departament d'Estadística  
i Investigació Operativa  
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA



MEDICINA  
CLINICA



**Artículo:** *The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke.*

## **1. Introducción**

“The International Stroke Trial” es un ensayo abierto randomizado hasta 14 días del inicio de la terapia antitrombótica tras la aparición de un accidente vascular cerebral.

El objetivo del ensayo fue proveer de nuevos datos sobre la evidencia y seguridad de la aspirina y la heparina subcutánea, y las variables resultado primarias fueron la muerte en los primeros 14 días del accidente vascular cerebral y la dependencia de terceras personas a los 6 meses del evento.

Se incluyeron 19.435 pacientes procedentes de 467 hospitales de 36 países, que fueron randomizados en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas.

El objetivo del presente informe es realizar una breve crítica del contenido del artículo en base a la normativa y recomendaciones de la guía CONSORT10 de publicación de ensayos clínicos.

En un primer paso, especificamos 3 puntos del estudio que resaltamos por su calidad en la aportación de la información y su adecuación a la guía CONSORT. Posteriormente, realizamos un apartado donde especificamos puntos débiles o puntos a mejorar en base a los ítems de la guía antes mencionada, así como propuestas de mejora de estos puntos en la redacción del contenido del ensayo.

Finalmente, en una tabla anexa, se presentan de forma detallada los diferentes ítems de la guía CONSORT10 en base al contenido del artículo a estudio, con la finalidad de detectar su correcta implementación e identificar los puntos débiles o información a mejorar en la redacción del artículo.

**Contribuciones:** Basado en la presentación de Alexandre González con LR, MV y HR como tutores, fue después revisado y mejorado por HR, JAG y EC.

## 2. Puntos fuertes del artículo

Seguidamente comentamos 3 puntos fuertes del artículo en relación a los ítems contenidos en la guía CONSORT10 de publicación de ensayos clínicos.

1. **Ítem 4a.** Especifica de forma clara y precisa tanto los criterios de selección como los criterios de exclusión de los participantes en el ensayo.

*Criterios de selección:* Paciente con evidencias de haber padecido un accidente cerebrovascular (independientemente de su severidad) que haya tenido inicio en un tiempo inferior a las 48 horas previas, que no haya evidencia de hemorragia intracraneal y que no tenga indicaciones claras o contraindicaciones que no le permitan subministrar heparina subcutánea o aspirina oral.

Además, en el artículo se especifica que en todos los pacientes se realizará un Scanner Cerebral con la finalidad de descartar la presencia de hemorragia intracraneal, y por tanto, comprobar si los pacientes cumplen criterios de inclusión (no evidencia de hemorragia intracraneal).

*Criterios de no inclusión:* No se incluyen los pacientes que sólo tienen una pequeña probabilidad de beneficio o que tienen un alto riesgo de mostrar efectos adversos como la hipersensibilidad a la aspirina, ulceración péptica activa, sangrado gastrointestinal reciente, etc.

En conclusión, permite seguir y reproducir de forma bastante precisa la selección de los pacientes elegidos en el estudio.

2. **Ítem 5.** El informe presenta con suficiente detalle las intervenciones planeadas y los tiempos de administración de los fármacos a los diferentes grupos, así como la forma de administración de estas intervenciones. Por ejemplo, en cuanto a la heparina, se especifica que la mitad de los pacientes fueron randomizados a recibir heparina subcutáneo no fraccionada, y se indica la administración /tiempo de las dosis.

Por lo tanto, la información contenida en el artículo permite la replicación de las diferentes intervenciones.

3. **Ítem 6a.** En el apartado *Events and outcomes* se describen y se detallan las dos variables primarias y las seis variables secundarias. Destacamos las dos variables primarias: mortalidad de los pacientes a los 14 días del evento, y la dependencia/mortalidad e incompleta recuperación de los pacientes a los 6 meses del evento.

Todas las variables respuesta son variables dicotómicas (0 o 1) y se especifican los detalles suficientes para conocer los casos que se incluyen y excluyen para cada una de las variables (sobre todo las variables secundarias) y cuando se recogen estas variables.

### 3. Puntos débiles

A continuación se especifican 3 puntos débiles a mejorar en el contenido del artículo en relación a los ítems contenidos en la guía CONSORT10 de publicación de ensayos clínicos. Además, se realizan recomendaciones para mejorar estos puntos.

1. **Ítem 8a.** El artículo no menciona el método utilizado para la aleatorización de las intervenciones a los pacientes. Únicamente se especifica el número de pacientes asignados a cada grupo. Por ello, consideramos que es un punto débil, puesto que al comentar el diseño del estudio se debe incluir el tipo de randomización.

Para futuras reproducciones o aplicaciones del estudio, debería de incluir con detalle la manera de asignar a los diferentes pacientes de forma aleatoria a los diferentes grupos, además de incluir que se sirvió de un sistema telefónico de aleatorización (Clinical Trial Service Unit, CTSU).

2. **Ítem 19.** No se menciona en ningún punto del artículo si ha habido eventos adversos para cada grupo. Además de mencionarlos, deberían indicarse el tipo de eventos adversos, el número de pacientes que los presentaron, y el porcentaje respecto a la muestra total.

En futuros artículos relacionados con el ensayo, deberían de especificarse todos los daños o efectos no intencionados que han aparecido a lo largo del estudio en los diferentes grupos con el objetivo de poder considerar efectos secundarios o de conocer con más detalle los daños que se pueden producir.

3. **Ítem 24.** No se especifica dónde se puede encontrar el protocolo del estudio. Disponer del protocolo es importante porque pre-especifica los métodos que se querían utilizar en el ensayo, así como la variable principal, y permite un mejor conocimiento del estudio y una mayor comprensión en la lectura del artículo del ensayo. Además, no se especifica si hubo modificaciones del diseño a lo largo del estudio.

De esta manera se puede conocer si ha habido cambios en los métodos o en las variables respuesta (principales o secundarias) durante el estudio.

# CONSORT: Checklist of Items To Include When Reporting a Randomized Clinical Trial

**Artículo:** *The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke*

ESCALA (1) No lo dice o lo dice mal, sospecha de fraude,... (3) regular,... (5) impecable

Title and abstract	1a	1 2 3 4 <b>5</b>	Aparece que es un estudio aleatorizado en el título "The International Stroke Trial (IST): a <b>RANDOMISED</b> trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke"	
	1b	1 2 3 4 <b>5</b>	Es un abstract bien estructurado y contiene toda la información relevante del estudio (Background, Methods, Results y Conclusions).	
Introduction	Background	2a	1 2 3 4 <b>5</b>	Introducción detallada donde aparece una breve descripción de la enfermedad, estudios previos y la justificación del estudio.
	Objectives	2b	1 2 3 <b>4</b> 5	Objetivo principal claramente especificado. Objetivos secundarios también aparecen. Pero no se mencionan las hipótesis al inicio del estudio. "The IST was designed to assess the separate and combined effects of subcutaneous heparin (in twice daily doses of 5000 IU or 12 500 IU) and of aspirin (300 mg daily). Large numbers of patients were included in order to provide a reliable estimate of their effects on death and other major clinical events during the first 14 days after acute ischaemic stroke, and on death and dependency in activities of daily living at 6 months, as well as any adverse effects on intracranial haemorrhage and on transfused (or fatal) extracranial bleeds."
Methods	Trial design	3a	1 <b>2</b> 3 4 5	No dedica un espacio al detalle del diseño del ensayo pero se sobreentiende que se trata de un diseño de estudio prospectivo, aleatorizado, de tratamiento abierto y respuesta emmascarada. (PROBE). El diseño sí está detallado en el artículo "International Stroke Trial Database". Sí se menciona la razón de asignación, tanto para el grupo Heparin como para el grupo Aspirin. "Heparin Half of the patients were randomly allocated to receive subcutaneous unfractionated heparin (one-quarter 5000 IU twice daily [low-dose] and one-quarter 12 500 IU twice daily [medium-dose]); and half were allocated to "avoid heparin". Aspirin Using a factorial design, half of all patients were allocated to 300 mg aspirin daily and half to "avoid aspirin"."
		3b	1 2 3 4 <b>5</b>	No se producen cambios importantes en los métodos especificados en el protocolo después de iniciar el ensayo.
	Participants	4a	1 2 3 4 <b>5</b>	Se detallan bien los criterios de elegibilidad, tanto los criterios de selección como de no inclusión de los pacientes. "Eligibility: A patient was eligible if, in the view of the responsible physician, there was evidence of an acute stroke (irrespective of severity) with onset less than 48 h previously, no evidence of intracranial haemorrhage, and no clear indications for, or contraindications to, heparin or aspirin. [...]" "Exclusions: Possible reasons not to include a patient were either only a small likelihood of worthwhile benefit [...] or a high risk of adverse effects [...]."
		4b	1 <b>2</b> 3 4 5	Faltaría información sobre los centros de reclutamiento (localización y naturaleza de los mismos). Sabemos que son 467 hospitales de 36 países distintos pero no especifica la procedencia de los pacientes según los grupos de tratamiento aleatorizados.
	Interventions	5	1 2 3 4 <b>5</b>	En el apartado <i>Planned interventions and their timing</i> especifica las intervenciones realizadas para cada grupo con suficientes detalles como para su replicación. "Timing: Patients allocated active treatment (heparin, or aspirin, or both) were to receive the first dose(s) immediately after randomization, and treatment was to continue for 14 days or until prior discharge. At discharge, clinicians were to consider giving all patients long-term aspirin. All other aspects of treatment were determined by the responsible clinician."
	Outcomes	6a	1 2 3 4 <b>5</b>	En el apartado <i>Events and outcomes</i> se definen dos variables principales y 6 variables secundarias, por lo que tanto la variable principal como las secundarias están claramente identificadas, y se define el tipo de variable (categórica, 0 o 1) "Protocol-specified primary outcomes: These were: (a) death from any cause within 14 days and (b) death or dependency (ie, needing help from another person with daily activities) at 6 months."

	6b	1 2 3 4 <b>5</b>	No se especifican cambios en las variables una vez que el ensayo haya empezado.	
Sample size	7a	1 2 <b>3</b> 4 5	Hace referencia a cómo se calculó del tamaño muestral en el protocolo, e incluye elementos como el número de pacientes mínimo para garantizar que el riesgo de "such a false negative trial" sea insignificante. Pero no hay referencia a otros elementos del cálculo del tamaño muestral, como por ejemplo el error de tipo I o la potencia estadística. "The protocol considered, as an example, the situation where 10% would die without treatment and where 15% of those deaths could be avoided by treatment. Even if treatment really did reduce the risk by 15%, chance could make the observed difference in a trial of 10 000 patients not conventionally significant (eg, 440 vs 490 deaths). This chance of failing to recognise a treatment that really does reduce mortality by 15% did not seem a reasonable risk to take so the protocol specified that the aim in the IST was "at least 20 000 patients to ensure that the risk of such a false negative trial is negligible". A secondary aim of the IST was a reliable assessment of the safety of early antithrombotic therapy. Since the most important complication is fatal or disabling haemorrhagic transformation, the study "must have sufficient statistical power to detect even moderate increases in this rare but often serious event"."	
	7b	1 2 3 4 <b>5</b>	No se presentan análisis intermedios.	
Sequence generation	8a	<b>1</b> 2 3 4 5	No menciona el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria.	
	8b	<b>1</b> 2 3 4 5	No se indica el tipo de aleatorización.	
Allocation concealment mechanism	9	1 2 <b>3</b> 4 5	El mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria ha sido vía central telefónica. No se mencionan pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignan las intervenciones. "Patients were entered by telephoning the central randomisation service at the Clinical Trial Service Unit (CTSU), Oxford, UK."	
Implementation	10	1 2 3 4 <b>5</b>	La secuencia de asignación aleatoria fue generada y asignada por el servicio de aleatorización de la Unidad de Servicio de los Ensayos Clínicos de Oxford. "Patients were entered by telephoning the central randomisation service at the Clinical Trial Service Unit (CTSU), Oxford, UK."	
Blinding	11a	1 2 3 <b>4</b> 5	Menciona que investigadores de la mayoría de los centros participantes fueron enmascarados a la intervención. Aunque la intervención es conocida por los pacientes al inicio del estudio, la mayoría no consiguen acordarse al final de los seis meses de seguimiento, por lo que se consideran blind los pacientes para justificar la minimización del sesgo de selección. To minimise bias in the assessment of the 6 month outcome the assessors in most countries were "blind" to treatment allocation. Moreover, the pilot phase of the study indicated that most patients could not recall their treatment allocation at 6 months, so they too were effectively "blinded".	
	11b	1 2 3 <b>4</b> 5	Queda claro implícitamente que se procede de igual manera para todas las intervenciones.	
Statistical methods	12a	1 2 3 4 <b>5</b>	Se especifican los análisis principales con detalle. En el apartado <i>Statistical methods</i> se describen los métodos utilizados para comparar los grupos. "Most comparisons involved simple analyses of total numbers of patients affected. Proportional reductions were expressed as odds reductions (with 95% CI for main analyses and 99% CI for subgroup analyses). Absolute differences were calculated as benefits per 1000 patients treated, and were generally given together with their SD."	
	12b	1 2 3 4 <b>5</b>	Se especifican los análisis secundarios con detalle. Se menciona como se calculó el efecto ajustado del tratamiento. "Estimates of treatment effects adjusted for severity of initial stroke were calculated as follows. The prognosis was estimated using a model which predicted the probability of death or dependency at 6 months from data recorded at randomisation. For each stratum of severity the observed (O) minus expected (E) value and its variance (V) were calculated and these were summed to give the overall (O_E) and V. The statistic k was defined as 1000(T + C)/(TC), where T and C are the total numbers of treated and control patients[...]."	
Results	Participants flow	13a	1 2 3 4 <b>5</b>	Bien detallado en la figura 1 del diagrama de flujo de participantes, en la cual se muestran los pacientes asignados a cada grupo.

	13b	1 2 3 4 5	No se especifica de forma clara separando por grupo pérdidas y exclusiones.	
Recruitment	14a	1 2 3 4 5	En el apartado <i>recruitment and follow-up</i> Se especifica claramente las fechas de reclutamiento tanto de la fase piloto (Enero 1991-Febrero 1993) como del estudio principal (Marzo 1993-Mayo 1996). No menciona las fechas de seguimiento. "In the pilot phase 984 patients were recruited between January, 1991, and February, 1993,3 with 18 456 recruited between March, 1993, and May, 1996, in the main trial. 5 were entered in error, so no data were collected on these patients."	
	14b	1 2 3 4 5	No se menciona ningún criterio para una finalización imprevista del estudio.	
Baseline data	15	1 2 3 4 5	Se presentan de forma correcta en la tabla 1, que indica variables como la edad, el sexo, la presión diastólica, etc.	
Numbers analysed	16	1 2 3 4 5	Aparecen tablas con el número de participantes analizados (Tablas 2 y 3).	
Outcomes and estimation	17a	1 2 3 4 5	Para las variables principales y las secundarias se dispone de resultados para cada grupo, la magnitud del efecto y la precisión en gráficos. En la figura 2 se muestran los intervalos de confianza para la reducción en los odds de morir o sufrir dependencia a los 6 meses. En el pie se especifica que se construyen con un nivel de confianza del 99%.	
	17b	1 2 3 4 5	Se muestran los tamaños del efecto absoluto y relativo.	
Ancillary analyses	18	1 2 3 4 5	Se especifican los resultados de los análisis secundarios realizados.	
Harms	19	1 2 3 4 5	No menciona eventos adversos para cada grupo.	
Discussion	Limitations	20	1 2 3 4 5	Aborda sus posibles fuentes de sesgo e imprecisiones llevadas a cabo durante el estudio. "The chief strengths of this study are the strict randomisation of large numbers with good compliance and minimal loss to follow-up. Lack of placebo control and the unblinded assessment of in-hospital events could, at least in principle, allow some bias to be introduced."
	Generalisability	21	1 2 3 4 5	Expone pros y contras sobre la posibilidad de generalización. En el apartado <i>generalisability</i> dentro de <i>discussion</i> menciona en que casos se puede generalizar el estudio y en cuáles no. "The IST was done in a wide variety of specialist and non-specialist hospitals in 36 countries, but the average frequency of different outcomes, overall and in specific subgroups, was similar to that seen in Oxfordshire, UK, and the frequency of early recurrent stroke was similar to that in a review of epidemiological studies and randomised trials in acute stroke. <sup>34</sup> However, pulmonary embolism was reported much less frequently (0.7%) than in a recent review (3-39%), <sup>35</sup> so the generalizability of the IST result may be reduced by the likely underascertainment of this secondary event. On the other hand the IST was very large so that even in subgroups of patients the results are based on substantial numbers, and this helps in the interpretation."
	Interpretation	22	1 2 3 4 5	Interpreta los resultados obtenidos con balance de beneficios y daños (en el apartado de <i>Clinical implications</i> )
Other information	Registration	23	1 2 3 4 5	Aparece el número de registro (Lancet 1997; 349: 1569–81)
	Protocol	24	1 2 3 4 5	No se especifica dónde hallar el protocolo del estudio.
	Funding	25	1 2 3 4 5	Se identifican las fuentes de financiación. "The study was principally funded by the UK Medical Research Council (who also fund P Sandercock, J Slattery and B Farrell), the UK Stroke Association, and the European Union BIOMED-1 programme."