

Bioestadística para no estadísticos
Principios para interpretar un estudio científico (6ª ed.)

PROYECTO FINAL

GRUPO NP6

Barcelona, 19 de Septiembre-12 de Diciembre

Carlos Barrera Velázquez
Raquel Cueto Galán

ORIGINAL ARTICLE

Aspirin and Extended-Release Dipyridamole versus Clopidogrel for Recurrent Stroke

Ralph L. Sacco, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D.,
Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil., Daniel Cotton, M.S., Stephanie Öunpuu, Ph.D.,
William A. Lawton, B.A., Yuko Palesch, Ph.D., René H. Martin, Ph.D.,
Gregory W. Albers, M.D., Philip Bath, F.R.C.P., Natan Bornstein, M.D.,
Bernard P.L. Chan, M.D., Sien-Tsong Chen, M.D., Luis Cunha, M.D., Ph.D.,
Björn Dahlöf, M.D., Ph.D., Jacques De Keyser, M.D., Ph.D.,
Geoffrey A. Donnan, M.D., Conrado Estol, M.D., Ph.D., Philip Gorelick, M.D.,
Vivian Gu, M.D., Karin Hermansson, D.M.Sc., Lutz Hilbrich, M.D.,
Markku Kaste, M.D., Ph.D., Chuanzhen Lu, M.D., Thomas Machnig, M.D.,
Prem Pais, M.D., Robin Roberts, M.Tech., Veronika Skvortsova, M.D.,
Philip Teal, M.D., Danilo Toni, M.D., Cam VanderMaelen, Ph.D.,
Thor Voigt, M.D., Michael Weber, M.D., and Byung-Woo Yoon, M.D., Ph.D.,
for the PROFESS Study Group*

N Engl J Med 2008; 359: 1238-51

Aspirina y Dipyridamol versus Clopidogrel en el
infarto recurrente

Resumen del artículo

- **Antecedentes:** El infarto recurrente es un evento frecuente tras un infarto isquémico. Este estudio compara la eficacia y seguridad de dos regímenes de antiagregantes (AAS+Dipiridamol VS Clopidogrel)
- **Métodos:** ensayo clínico doble ciego, 2 por 2, aleatorizado, comparando 25mg AAS más 200mg de dipiridamol 2v/d VS 75mg de clopidogrel diario. Se siguió un estudio de no-inferioridad (margen 1.075).
- **Variable principal:** recurrencia de infarto.
- **Resultados:** de un total de 20,332 pacientes seguidos durante 2.5 años, el infarto recurrente ocurrió en el 9% de los pacientes q recibieron la doble terapia y en 8.8% de la terapia unica (IC: 0.92-1.11, OR 1.01). La hemorragia fue mayor en el primer grupo.
- **Conclusiones:** No existe evidencia de que un tratamiento sea superior a otro en la prevención del infarto recurrente.

Tabla resumen CONSORT

Sección y tema	Punto	Descripción	Cumplimiento SI / NO
TÍTULO Y RESUMEN	1	Tipo de asignación de los pacientes a las intervenciones	NO
INTRODUCCIÓN			
Antecedentes	2	Antecedentes científicos y razón de ser del estudio	SI
MÉTODOS	3	Criterios de selección de los pacientes, ámbito y lugares de recogida de datos	NO
Participantes			
Intervenciones	4	Detalles precisos de las intervenciones pretendidas y eficacia de administración	NO
Objetivos	5	Objetivos e hipótesis específicos	SI
Resultados	6	Definición de medida de resultados primario y secundarios	SI
Tamaño muestral	7	Método de determinación del tamaño muestral, aplicación de análisis intermedios	SI
ALEATORIZACIÓN			
Generación secuencia	8	Método de generación de secuencia de aleatorización	NO
Asignación oculta	9	Método de implementación de secuencia de asignación aleatoria	NO
Implementación	10	Responsables de generar la secuencia, incluir los participantes y asignarlos a los grupos	NO
Cegado/enmascaramiento	11	Conocimiento (participantes, administradores y evaluadores) de la intervención asignada	NO
Métodos estadísticos	12	Métodos usados para la comparación de resultados principales y análisis adicionales	SI/NO
RESULTADOS			
Flujo de participantes	13	Flujo de participantes en cada fase (aleatorizados, recibieron tratamiento, completaron protocolo, incluidos en análisis de resultado principal) y desviaciones de protocolo	NO
Reclutamiento	14	Fechas que limitan los periodos de reclutamiento y seguimiento	NO
Datos basales	15	Características demográficas y clínicas basales de cada grupo	SI
Números analizados	16	Participantes de cada grupo incluidos en análisis. Análisis por intención de tratar?	NO
Resultados y estimación	17	Resultados principal y secundarios por grupo con efecto estimado y precisión	SI
Análisis complementarios	18	Multiplidad y realización de otros análisis (subgrupos, ajustados)	SI
Efectos adversos	19	Efectos adversos o efectos colaterales importantes en cada grupo de intervención	SI
DISCUSIÓN			
Interpretación	20	Interpretación de resultados teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, fuentes de sesgo potenciales y peligros asociados a la multiplicidad de análisis y variables	SI
Generalización	21	Validez externa de los resultados del estudio	SI
Evidencia global	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de evidencia actual	SI

Punto 1: TÍTULO Y RESUMEN

**Aspirin and Extended-Release Dipyridamole
versus Clopidogrel for Prevention of Recurrent Stroke**

INCOMPLETO

Se recomienda mencionar el método de asignación tanto en el título como en el resumen

Punto 2: ANTECEDENTES

En este caso se referencian artículos similares y justifican el estudio clínico dada la falta de guías terapéuticas. Aún así, este artículo toma la base de EC anteriores como es el PRoFESS al que no hacen referencia. Estructuralmente creemos que cumple este segundo criterio consort aunque debería ser más explícito

Punto 3: PARTICIPANTES

No quedan claros los pacientes que pretenden reclutar ni si pertenecen a un hospital o si se reclutan en el hospital o en el hospital ni al hospital. No se especifica en EC previo deberian de ser los centros de realización, y fundamentalmente el metodo de reclutamiento de pacientes.

Incorrecto

Punto 4: INTERVENCIONES

No se especifica el equipo investigador en cuanto a las competencias o formación. Sigue sin quedar claro que pacientes escogen del total de reclutados en el estudio. No se especifica la comparación de dos brazos. No se especifica el tipo de estudio 2 a 2, los pacientes pertenecen o no al grupo del placebo o no. Al igual que debería estar al menos nombrado en el titulo y sobre todo en el resumen.

Incorrecto

Punto 5: OBJETIVOS E HIPÓTESIS ESPECÍFICA

El estudio se plantea como objetivo analizar la eficacia y seguridad de dos tratamientos antigregantes: Aspirina + Dipyridamol o Clopidogrel. El estudio es de no inferioridad por tanto partimos de la hipótesis que los dos tratamientos son equivalentes (Aspirina y Dipyridamol no es inferior a Clopidogrel en monoterapia).

Punto 6: RESULTADOS

Este criterio recoge la definición de medida de resultados primario y secundarios. En nuestro artículo quedan bastante bien recogidos los resultados quedando definida la diferencia entre primarios y secundarios.

Punto 7: TAMAÑO MUESTRAL

La aplicación del análisis seguido y el método de determinar el tamaño muestral queda claro. Creemos que el tamaño muestral no cumple el criterio establecido.

Incorrecto

Punto 8: ALEATORIZACIÓN: GENERACIÓN DE LA SECUENCIA

Los autores no describen el método. Lo que si referencian los autores es que desearon incluir 4000 pacientes en el ensayo, modificar el tamaño muestral a pacientes más jóvenes (50-54 años), y el criterio de tiempo desde el ictus de 90 a 120 días, si además tenían dos factores de riesgo vascular adicionales.

Incorrecto

Punto 9: ALEATORIZACIÓN: ASIGNACIÓN OCULTA

Se usó un sistema de asignación por centralita telefónica. **Incorrecto** Los autores refieren haber publicado con anterioridad el diseño del estudio.

Punto 10: ALEATORIZACIÓN: APLICACIÓN

No se describe el sistema de aplicación. **Incorrecto** Los autores refieren haber publicado con anterioridad el diseño del estudio.

Punto 11: CIEGO (ENMASCARAMIENTO)

El diseño se describe en el artículo, pero no se describe el sistema de enmascaramiento. **Incorrecto** Los autores refieren haber publicado con anterioridad el diseño del estudio.

Punto 12: MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Para evaluar la no inferioridad de la doble antigregación se utilizó un análisis de regresión para la variable principal se realizó un análisis de regresión. Los análisis de las variables secundarias no se explican adecuadamente

Incorrecto

Punto 13: FLUJO DE PACIENTES

Para facilitar la comprensión del ensayo las distintas etapas deberán estar presentes en el cual no está presente en el ensayo. Los pacientes seleccionados, aleatorizados y que intervención exactamente recibieron

Incorrecto

Punto 14: RECLUTAMIENTO

Las fechas en las que se reclutó a los sujetos no obstante, no se expresa ni señala el momento y cuando

Incompleto

Punto 15: DATOS BASALES

En este caso están explicitadas las características basales e incluso resumidas en la primera tabla. Las variables continuas se describen mediante la media y DS. Creemos que cumple este criterio.

Punto 16: NÚMEROS ANALIZADOS

No hay un flujo de información que permita interpretar que el análisis es por procedimientos inferenciales. Estudio de no

Incompleto

Punto 17: RESULTADOS Y ESTIMACIÓN

Los resultados principal y secundarios por grupo con el efecto estimado así como la precisión de los mismos es correcto a pesar de que el resultado no sea el que esperaban encontrar

Punto 18: ANÁLISIS COMPLEMENTARIOS

Se realizaron análisis de subgrupos para la variable principal y para la variable secundaria evento cardiovascular mayor.

Estos análisis se realizaron para antecedentes de enfermedad vascular, consumo de alcohol, y una escala de riesgo de ictus desarrollada a partir de los datos del estudio.

También realizaron análisis post hoc comparando los datos de la variable secundaria o hemorragia mayor.

Punto 19: EFECTOS ADVERSOS

Se facilita todo un apartado de efectos adversos realizando además una comparativa entre ambos tratamientos administrados

Punto 20: INTERPRETACIÓN

La interpretación de los resultados teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, fuentes de sesgo potenciales y peligros asociados a la multiplicidad de análisis y de variables es correcta

Punto 21: GENERALIZACIÓN

La validez externa, es decir, la posibilidad de generalizar los resultados a conjuntos de individuos más amplios que los incluidos en el ensayo, es correcta. Tiene validez interna, los criterios de selección aunque no están totalmente explicados son correctos, el ámbito de realización, los métodos realizados para el diagnóstico así como para el seguimiento así como la propia intervención son adecuados.

Punto 22: EVIDENCIA GLOBAL

La interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual también es adecuada.

CONCLUSIONES I

- Este ensayo se planteó como primer paso (ensayo de no inferioridad) para con posterioridad realizar un ensayo de superioridad de la combinación AAS-Dipiridamol frente a Clopidogrel.
- Debido a los datos de los que se disponía con anterioridad, claramente favorables a la combinación, se estimó una delta conservadora.

CONCLUSIONES II

- Para sorpresa de los investigadores, el resultado de la variable principal no fue estadísticamente significativo, no pudiendo demostrar la no inferioridad de la combinación, aunque los resultados de cada grupo eran similares.
- El gran número de rectificaciones que se realizaron en el protocolo pone en duda los resultados de este. Más aún, cuando los resultados difieren de la evidencia anterior.