
Mejora de la calidad de los informes de los ensayos clínicos aleatorio controlados. Recomendaciones del Grupo de trabajo Consort⁽¹⁾

C. Begg, M. Cho, S. Eastwood, R. Horton, D. Moher, I. Olkin, R. Pitkin, D. Rennie, K. F Schulz, D. Simel, D. F Stroup.

Colaboración Cochrane

Pap 2000: 2(8); 71-80

Resumen

Este trabajo corresponde a la traducción al español de la Colaboración Especial publicada en The Journal of the American Medical Association en agosto de 1996, junto con el editorial How to report Randomized Controlled Trials. The Consort Statement, publicada en el mismo número.

En ella se describe la elaboración de las Normas Consolidadas para la elaboración de los Informes de los Ensayos Clínicos Controlados, por un grupo de trabajo formado por los componentes del grupo SORT y del Grupo de Trabajo Asilomar, junto con el director de una revista y el autor del informe de un ensayo clínico. El trabajo se realizó mediante un proceso Delphi y el resultado fue una lista de comprobación (checklist) y un diagrama de flujo. La primera está compuesta por 21 puntos que se refieren principalmente a los métodos, resultados y discusión del informe de un ensayo clínico controlado, identificándose la información necesaria para poder evaluar la validez interna y externa del ensayo, valorándose la mejora como positiva, tanto para los pacientes, como para los editores de las revistas y los revisores de las mismas.

Palabras clave: *Ensayo clínico controlado. Grupo de trabajo. Método Delphi.*

Abstract

Improving the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials. The CONSORT Statement .

This summary corresponds to the translation into Spanish of the Special Communication published in the Journal of the American Medical Association in August 1996, along with the editorial published in the same issue "How to report Randomized Controlled Trials. The Consort Statement". It describes the Consolidated Standars for Preparation of Controlled Clinical Trials, prepared by a work group made up of members of the SORT Group and of the Asilomar Work Group, along with the editor of a magazine and the author of the report on a clinical trial. The work was carried out by means of a Delphy process and the result was a check list and a process diagram. The check list is made up of 21 items that mainly refer to methods, results and discussions on the report of a controlled clinical trial, identifying the necessary information in order to be able to evaluate the internal and external value of the report, judging the improvement to be positive for the patient, the editors and the reviewers of the magazines.

Key words: *Controlled Clinical Trial. Work Group. Delphy Method.*

⁽¹⁾ Este artículo fue traducido en español por la Revista Española de Salud Pública. Enero 1998, vol 72 nº1.

El ensayo clínico controlado (ECC), más que ninguna otra metodología, puede tener un impacto muy fuerte e inmediato en la asistencia del paciente. Lo ideal es que el informe de dicha evaluación le comunique al lector la información necesaria sobre el diseño, proceso, análisis y generabilidad de los resultados. Esta información servirá para que el lector pueda juzgar la validez interna y externa del ensayo clínico. Una información completa y precisa también redundará en beneficio de los directores y revisores, en lo que se refiere a los manuscritos presentados a las revistas. Para que los ECC puedan beneficiar a los pacientes, el informe presentado tiene que cumplir al máximo posible las normas establecidas.

La evidencia de los últimos 30 años permite apreciar una diferencia abismal entre la información que se debe facilitar sobre un ensayo y lo que en realidad se ha publicado en la literatura. En un análisis de 71 ECC con resultados negativos publicados entre 1960 y 1975, los autores informaban que la mayor parte de estos ensayos tenían muy pocos pacientes para poder observar diferencias, ya fueran grandes o moderadas. Veinte años más tarde, JAMA informó de un trabajo de investigación, indicando una mejora en la situación y expresaba su

preocupación por los informes de los ECC en general.

En un esfuerzo por corregir éste y otros problemas, el grupo para establecer las Normas para la Información sobre Ensayos (SORT en inglés) se reunió los días 7 y 8 de octubre de 1993. Como conclusión del taller, el grupo SORT hizo una propuesta para los informes de los ECC: el informe estructurado. En la propuesta se fijaban 24 puntos esenciales que habría que incluir en el informe que se hace de un ensayo clínico, aportando la evidencia empírica de las razones por las que había que incluir dichos puntos, con un formato en el que se mostraba cómo había que incluirlos.

Aproximadamente cinco meses más tarde (del 14 al 16 de marzo de 1994), otro grupo, el Grupo de Trabajo Asilomar, encargado de las Recomendaciones para los Informes de los Ensayos Clínicos en la Literatura Biomédica, se reunió para discutir los problemas inherentes a los informes de los ensayos clínicos. En esta reunión se decidió hacer una sugerencia a los directores de las revistas para que incluyeran determinadas instrucciones para los autores.

En un editorial posterior se instaba a estos dos grupos a que se reunieran y elaboraran recomendaciones a partir de las propuestas hechas de cada gru-

po. Además de ser una propuesta pragmática, tenía la posibilidad de aumentar el consenso, que a su vez podría servir para mejorar la calidad de los informes de los ensayos clínicos y así poder difundirlos a una audiencia más amplia.

El 20 de septiembre de 1995 un total de 9 miembros (incluidos directores, epidemiólogos y estadísticos) del grupo SORT y del Grupo de Trabajo Asilomar, se reunieron en Chicago. A la reunión asistieron dos personas más: el director de una revista (RH), que había expresado su interés en ayudar a mejorar los informes de los ECC, y el autor (DS) del informe de un ensayo, que estaba de acuerdo con el enfoque SORT.

Métodos

Se inició la jornada de trabajo analizando las propuestas de los grupos SORT y Asilomar, para comprobar en qué puntos contenían áreas similares e identificar cuáles eran únicos en cada una de ellas. A continuación se analizaron uno por uno los puntos que tenían contenidos comunes. Se decidió, a priori, mantener sólo aquellos sobre los que había evidencia empírica, caso de que estuviera disponible, cuya falta pudiese sesgar la estimación de los efectos de las intervenciones. Se utilizó el sentido

común en los puntos incluidos para los que no existía evidencia empírica. Los puntos se eligieron mediante un proceso Delphi modificado. Se recaló la necesidad de incluir los puntos mínimos imprescindibles, manteniendo siempre los estándares adecuados en cuanto a los informes de los ECC. Se utilizó el mismo enfoque a la hora de decidir los puntos que, siendo únicos en cada una de las propuestas, convenía mantener en la lista de comprobación definitiva (checklist). La jornada finalizó con una discusión sobre la utilización del diagrama de flujo incluido en la propuesta del grupo SORT y el formato del informe de un ensayo clínico. Aproximadamente una semana después de haber finalizado la reunión, se envió a cada uno de los asistentes a la misma un borrador del informe, para que fuera estudiado en profundidad. El proceso continuó hasta que se consideró que el informe recogía exactamente lo que se había hablado durante la reunión.

Resultados

El resultado final fue la elaboración de las Recomendaciones de las Normas Consolidadas para los Informes de los Ensayos Clínicos (CONSORT): Una lista de comprobación (Tabla I) y un diagrama de flujo (Figura 1). La lista de com-

Tabla 1. Pasos establecidos en "The Consort Statement" para publicar una investigación.

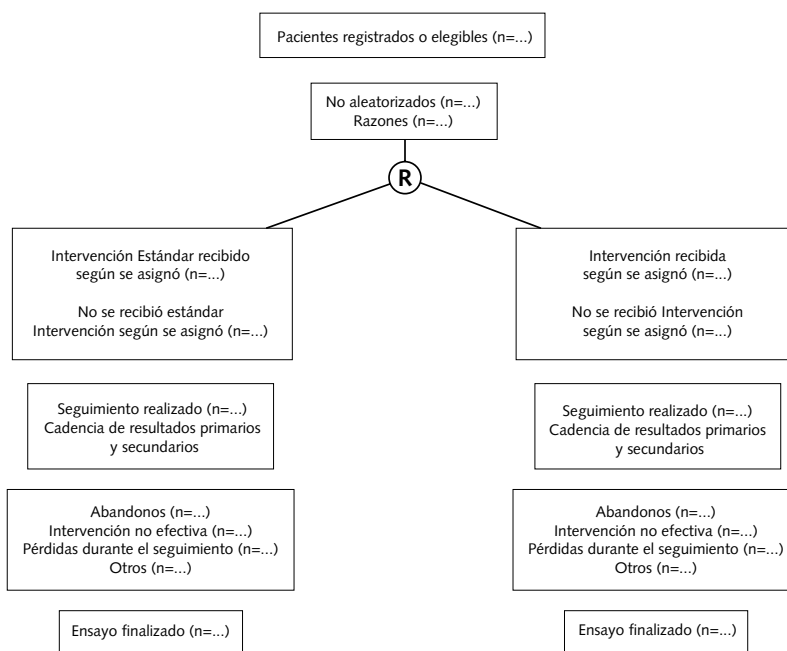
– Título	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar el estudio como un ensayo aleatorizado⁷.
– Resumen	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar un formato estructurado^{8,9}.
– Introducción	<ul style="list-style-type: none"> • Presentar las hipótesis definidas, los objetivos clínicos el subgrupo planificado o los análisis covariados¹⁰.
<hr/>	
– Métodos	Describir
• Protocolo	<ul style="list-style-type: none"> • La población de estudio, junto con los criterios de inclusión o exclusión. • Las intervenciones planificadas con sus fechas. • Medidas primarias y secundarias de resultados y las diferencias mínimas más importantes; e indicar cómo se ha calculado el tamaño de la muestra^{2,11}. • Exposición y métodos de los análisis estadísticos, detallando los principales análisis comparativos y si fueron completados con intención de tratar^{12,13}. • Reglas de detención definidas prospectivamente¹⁴.
• Asignación	Describir
	<ul style="list-style-type: none"> • La unidad de aleatorización (por ejemplo, individual, grupo, geográfica)¹⁵. • Método utilizado para generar el programa de asignación¹⁶. • Método de ocultación de asignación y coordinación de asignaciones¹⁷. • Método para separar el generador del gestor de asignaciones^{17,18}.
• Enmascaramiento	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción del mecanismo (por ejemplo, cápsulas, tabletas); similitud en las características de tratamiento (por ejemplo, aspecto, sabor); control del programa de asignaciones (posición del código durante el ensayo y cuando se rompe); evidencia de ocultamiento con éxito entre los participantes, la persona que se encarga de la intervención, evaluadores de resultados y analistas de datos^{19,20}.
<hr/>	
– Resultados	
• Flujo y seguimiento de participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcionar un diagrama (Figura 1) resumiendo el flujo de participantes, el número y programa de asignación de aleatorización, intervenciones y medidas para cada uno de los grupos aleatorizados^{3,21}. • Especificar el efecto estimado de la intervención sobre las medidas primarias y secundarias, incluyendo una estimación de puntos y una medida de precisión (intervalo de confianza)^{22,23}. • Especificar los resultados en números absolutos, cuando sea factible (ejemplo 10/20, no 50%).
• Análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Presentar un resumen de datos y una descripción adecuada y las estadísticas deductivas detalladas para permitir un análisis alternativo y la reproducción del ensayo²⁴. • Describir las variables de pronóstico por grupo de tratamiento y cualquier método de ajuste²⁵. • Describir las desviaciones del protocolo del estudio, según se ha planificado, junto con las causas por las que se han producido.
<hr/>	
– Comentarios	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitar interpretación específica de los datos del estudio, incluyendo origen de los sesgos e imprecisiones (validez interna) y discusión de la validez externa, incluyendo, cuando sea posible, las medidas de tipo cuantitativo. • Ofrecer una interpretación de tipo general de los datos, a la luz de la totalidad de la evidencia disponible.

probación incluye 21 puntos que se refieren principalmente a los métodos, resultados y discusión del informe de un ECC, identificando las claves de la información necesaria para poder evaluar la validez interna y externa del informe. Se incluyó una referencia como mínimo para cada punto, cuando fue necesaria (Tabla I). Del diagrama de flujos se puede extraer información sobre el progreso de los pacientes que participaron en un

ECC con dos grupos paralelos, quizás el tipo de ensayo más frecuentemente reseñado. En los informes de los ECC con mayor número de grupos, será necesario introducir los ajustes necesarios, así como en los ECC con diseño diferente.

Recomendamos, por ejemplo, que los ECC informen de la forma en que se generó la secuencia de asignación (por ejemplo, por ordenador) o cómo se ocultó (por ejemplo, por orden numéri-

Figura 1. Flujo de las diferentes fases de un ECC incluyendo el flujo de participantes, los abandonos y los resultados primarios y secundarios.



ECC= Ensayo Clínico Controlado

n= Número de casos

co, opaco, por sobre cerrado) la misma, hasta que el paciente fue asignado a un grupo de forma aleatoria, lo que es posible en todos los ensayos. Schulz y colaboradores han demostrado empíricamente que los ensayos clínicos en los que la secuencia de asignación se había ocultado de forma inadecuada, habían producido más estimaciones sobre los efectos de tratamiento (odds ratios inferiores, como media en un 30-40%) comparados con los ensayos en los que los autores informaron de un adecuado ocultamiento en la asignación (es decir, ocultando las asignaciones de intervención a las personas que participaron en el ensayo, hasta el momento de la asignación). Una posible interpretación es que algunos ensayos con una información inadecuada de ocultación de asignación tenían una aleatorización defectuosa y la aleatorización defectuosa daba como resultado la introducción de sesgos.

Comentario

Aunque un informe cumpla todas los puntos incluidos en la lista de comprobación, y aporte el diagrama de flujo, también es importante la manera en que se presentan los informes de los ECC (es decir, su formato). Para nosotros el formato idóneo es el que incluye

una combinación de cinco subapartados en el texto del informe y el uso de la lista de comprobación durante el proceso de presentación de informes.

Tres de los subapartados entran dentro de la sección de "Métodos" del informe de un ensayo: protocolo, asignación y enmascaramiento. Por ejemplo, bajo el subapartado "asignación", los autores describirían la unidad de aleatorización (por ejemplo, a nivel de paciente). Los otros dos subapartados se incluyen cuando los autores informan de los resultados: flujo y seguimiento de los participantes, y análisis. Los subapartados de flujo y seguimiento de participantes se utilizan conjuntamente cuando se describen los detalles del diagrama de flujos. Estos cinco subapartados sirven para que el lector sepa en cada caso dónde encontrar la información más importante. Las revistas que reciben informes de ECC deberían exigir la lista de comprobación completa. Por ejemplo, los autores tendrían que especificar si el informe del ensayo clínico describe o no la unidad de aleatorización, y si la describe dónde está documentada en el informe. En determinadas ocasiones, se requerirán modificaciones en la estructura de los informes, por ejemplo, cuando existan diferencias debidas a la utilización de métodos más complejos.

La ventaja del formato CONSORT es que no se tienen que hacer excesivos cambios en cuanto a la legibilidad o extensión del manuscrito y a la claridad y organización del informe de un ensayo, con la inclusión de los cinco nuevos subapartados, mientras que, al mismo tiempo, la información presentada a los directores y los revisores aumenta al máximo, utilizando la lista de comprobación. Esta forma evita algunas de las críticas a los formatos de los informes que se propusieron en otras ocasiones anteriores.

Algunos autores, directores, e incluso los revisores, puede que encuentren estas recomendaciones para los informes de los ECC difíciles, e incluso restrictivas. Opiniones similares se recibieron cuando se propuso que los resúmenes aportaran más información. Tanto los esfuerzos realizados por separado como en el grupo CONSORT, se produjeron basados en la necesidad de proporcionar a los lectores una información válida y con suficientes contenidos sobre el diseño, análisis y forma de realizar los ECC.

Nos podrían tachar de negligentes si no evaluáramos si el enfoque CONSORT ha tenido el impacto deseado. En dicha evaluación se ha de incluir el diseño que proponemos, con las mejoras en cuanto a la presentación de los informes de los ECC. Es necesario evaluar

tanto el proceso como los resultados, como por ejemplo la legibilidad del informe, su extensión, así como otros estándares de evaluación de calidad. En los próximos meses se trabajará en el diseño y aplicación de dicha evaluación.

Durante la reunión se estuvo de acuerdo de forma unánime en que los informes de los ECC, y de cualquier investigación en general, son frecuentemente incompletos. Ya se han citado ejemplos de informes inadecuados y las consecuencias que ello conlleva. Por tal razón, decidimos que nuestras deliberaciones fueran difundidas tanto como sea posible, con la esperanza de que las recomendaciones del grupo CONSORT sirvan para que los informes de los ECC sean más completos y comprensivos. Somos conscientes de que será necesario revisar estas recomendaciones, según se vaya teniendo más experiencia. Invitamos a todos los directores de revistas y directores de ensayos clínicos a utilizar la lista de comprobación y el cuadro de proceso CONSORT. Ambos están disponibles para todos los directores de revistas interesados que deseen difundir esta información a sus revisores. Los lectores interesados también pueden encontrar la lista de comprobación y el diagrama en la página web de JAMA. (<http://www.ama-assn.org>).

Bibliografía

1. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H Jr, Kuebler RR. *The importance of beta, the type II error and, sample size in the design and interpretation of the randomized controlled trial: survey of 71 'negative' trials.* N Engl J Med. 1978; 299: 690-694.
2. Moher D, Dulberg CS, Wells GA. *Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials.* JAMA. 1994; 272: 122-124.
3. The Standards of Reporting Trials Group. *A proposal for structured reporting of randomized controlled trials.* JAMA. 1994; 272: 1926-1931. Correction: JAMA 1995; 273: 776.
4. Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. *Call for comments on a proposal to improve reporting of clinical trials in the biomedical literature: a position paper.* Ann Int Med 1994; 121: 894-895.
5. Rennie D. *Reporting randomized controlled trials: an experiment and a call for responses from readers.* JAMA 1995; 273: 1054-1055.
6. Wilbams JW Jr, Holleman DR Jr, Sarnsa GP, Simel DL. *Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethopim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis.* JAMA 1995; 273: 1015-1021.
7. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. *Identifying relevant studies for systematic reviews.* BMJ 1994; 309: 1286-1291.
8. Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature. *A proposal for more informative abstract of clinical studies.* Ann Intern Med 1987; 106: 598-604.
9. Taddio A, Pain T, Fassos FF, Boon H, Ilersich AL, Einaron TR. *Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association.* Can Med Assoc J. 1994; 150: 1611-1615.
10. Oxman AD, Guyatt GH. *A consumer's guide to JAMA, August 28, Vol 276, No. 8 subgroup analyses.* Ann Int Med 1992; 116: 78-84.
11. Godfrey K. *Statistics in practice: comparing the means of several groups.* N Engl J Med 1985; 313: 1450-1456.
12. Gardner MJ, Bond J. *An exploratory study of statistical assesment of papers published in the British Medical Journal.* JAMA 1990; 263: 1355-1357.
13. Lee YJ, Ellenberg JH, Flirtz DG, Nelon KB. *Analysis of clinical trials by treatment actually received: is it really an option?* Stat Med 1991; 10: 1595-1605.

14. Pocock SJ. *When to stop a clinical trial*. BMJ 1992; 305: 235-240.
15. Donner A, Brasher P. *Methodological review of nontherapeutic intervention trials employing cluster randomization, 1979-1989*. Int J Epidemiol 1990; 19: 795-800.
16. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. *Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals*. JAMA 1994; 272: 125-128.
17. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. *Empirical evidence of bias: dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials*. JAMA 1995; 273: 408-412.
18. Schulz KF. *Subverting randomization in controlled trials*. JAMA 1995; 274: 1456-1458.
19. Schulz KF, Grimes DA, Altman DG, Hayes RJ. *Blinding and exclusions after allocation in randomized controlled trials: survey of published parallel group trials in obstetrics and gynaecology*. BMJ 1996; 312: 742-744.
20. Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, Kapikian AZ, Lewis TL, Lynch JM. *Ascorbic acid for the common cold: a prophylactic and therapeutic trial*. JAMA 1975; 231: 1038-1042.
21. Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. Chichester, England: John Wiley & Sons Inc; 1983: 182-186.
22. Bailar JC, Moistener F. *Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals*. Ann Intern Med 1988; 108: 266-273.
23. Gardner MJ, Altman DG. *Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing*. BMJ 1986; 292: 746-750.
24. Evans M, Pollock AV. *Trials on trial: a review of trials of antibiotic prophylaxis*. Arch Surg. 1984; 119: 109-113.
25. Gardner MJ, Machin D, Campbell MJ. *Use of check lists in assessing the statistical content of medical studies*. In: Gardner MJ, Altman DG, eds. *Statistics With Confidence-Confidence Intervals and Statistical Guidelines*. London, England: BMJ; 1989: 101-108.
26. Fletcher RH, Fletcher SW. *Clinical research in general medicine journals: a 30-year perspective*. N Engl J Med 1979; 301: 180-183.
27. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* Control Clin Trials 1996; 17: 1-12.
28. Altman DG. *The scandal of poor medical research: we need less research, better research, and research*

done for the right reasons. BMJ 1994; 308: 283-284.

29. Altman DG, Doré C. *Randomisation and baseline comparisons in clinical trials.* Lancet 1990; 385: 149-153.

30. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. *Statistical problems in the reporting of clinical trials: a survey of three medical jour-*

nals. N Engl J Med 1987; 317: 426-432.

31. Gotzsche PC. *Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis.* Control Clin Trials. 1989; 10: 31-56. Correction: Control Clin Trials 1989; 10: 856.

