

COLABORACIÓN ESPECIAL**MEJORA DE LA CALIDAD DE LOS INFORMES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS CONTROLADOS. RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO CONSORT**

Colin Begg (1), Mildred Cho (2), Susan Eastwood (3), Richard Horton (4), David Moher (5), Ingram Olkin (6), Roy Pitkin (7), Drummond Rennie (8), Kenneth F Schulz (9), David Simel (10) y Donna F Stroup (11).

(1) Departamento de Epidemiología y Bioestadística. Memorial Sloan Cancer Center. Nueva York.

(2) Centro para la bioética. Universidad de Pensilvania. Filadelfia.

(3) Departamento de neurocirugía. Universidad de California. San Francisco.

(4) The Lancet. Londres.

(5) Departamento de medicina, epidemiología y medicina comunitaria. Universidad de Ottawa. Ontario.

(6) Departamento de estadísticas. Stanford.

(7) Obstetricia y Ginecología. Los Ángeles.

(8) JAMA. Chicago.

(9) Centro para el control y prevención de las enfermedades. Atlanta.

(10) Centro para la investigación de servicios sanitarios en atención primaria. Durham.

(11) Centro médico para veteranos.

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 directores 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 Standards 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 director of a magazine and the author of the report on a clinical trial. The work was carried out by means of a Delphi 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. Delphi Method.

Correspondencia:

David Moher

Clinical Epidemiology Unit

Loeb Medical Research Institute

Ottawa, Ontario

Canada K1Y 4E9

E-mail: moher@ceu.uottawa.ca

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 del ensayo. 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 grupo. 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 flujos 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 1) y un diagrama de flujo (figura 1). La lista de comprobación 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 1). 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 de los ECC se informe de la forma en que se generó la secuencia de asignación (por ejemplo, por ordenador) o cómo se ocultó (por

ejemplo, por orden numérico, 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

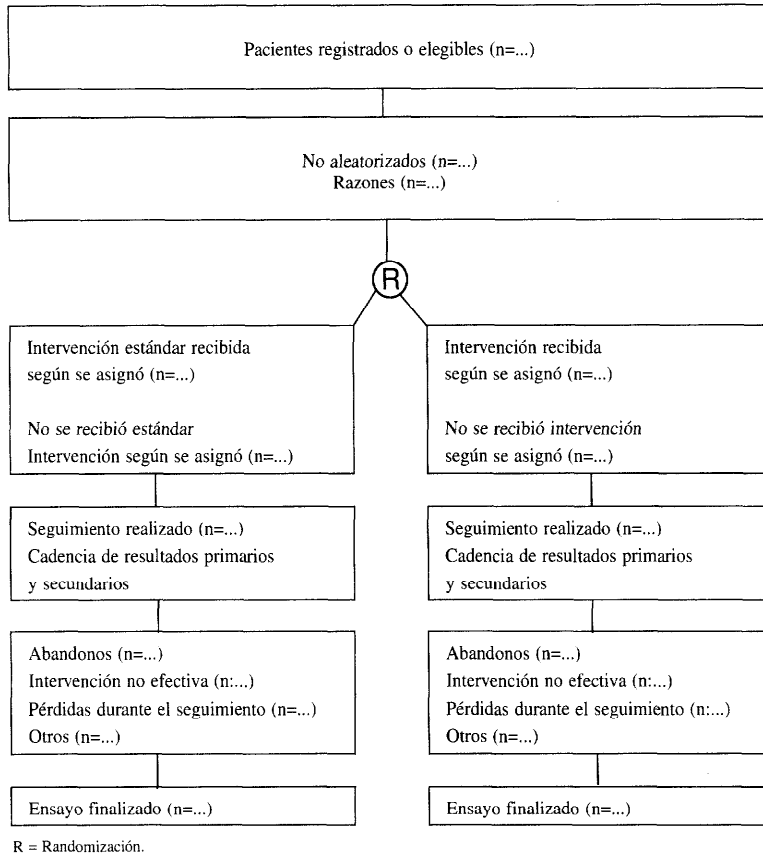
Aunque un informe cumpla todas los puntos incluidos en la lista de comprobación, y aporte el diagrama de flujo, también es importante la manera en que se presentan los informes de los ECC (es decir, su formato). Para nosotros el formato idóneo es el que incluye una combinación de cinco subapartados en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

Tabla 1
Lista de comprobación con los 21 puntos que contienen la información necesaria para la evaluación de un ensayo clínico controlado

| Título | Subpartido | Descripción | ¿De qué se informa? | ¿En qué página? |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------|-----------------|
| Título Resumen Introducción | | Identificar el estudio como un ensayo aleatorizado ⁷ . Utilizar un formato estructurado ^{8,9} . Presentar las hipótesis definidas, los objetivos clínicos el subgrupo planificado o los análisis covariados ¹⁰ . | | |
| Métodos | Protocolo | Describir: <ul style="list-style-type: none"> • La población de estudio, junto con los criterios de inclusión o exclusión. • Las intervenciones planificadas con sus fechas • Mediciones 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 | 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} . | | |
| Resultados | Flujo y seguimiento de participantes | Proporcionar un diagrama (figura) 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} . | | |
| | Análisis | 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%). Presentar un resumen de datos y una descripción adecuada y las estadísticas inferenciales detalladas para permitir un análisis alternativo y la reproducción del ensayo ²⁴ . Describir las variables de pronóstico por grupo de tratamiento y cualquier método de ajuste ²⁵ . Describir las desviaciones del protocolo del estudio, según se ha planificado, junto con las causas por las que se han producido. | | |
| Comentarios | | Facilitar interpretación específica de los datos del estudio, incluyendo origen de los sesgos y de imprecisión (validez interna) y discusión de la validez externa, incluyendo, si es 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. | | |

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



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, cuando haya diferencias debidas por ejemplo a 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 ocasiones anteriores.

Algunos autores, directores, e incluso 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 basado 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 diagrama de flujo CONSORT. Ambos están disponibles para todos los directores 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>).

El soporte financiero para este estudio fue provisto por los laboratorios Abbot, Abbott Park III y el Council of Biology Editors, North brook III. Deseamos agradecer también a todos los componentes del grupo de Normas para la Información sobre Ensayos y al Grupo de Trabajo Asilomar la redacción de las Recomendaciones para la presentación de los Informes de los Ensayos Clínicos en la Literatura Biomédica, lo que nos ha ayudado a llegar a este punto. Así como expresar nuestro sincero agradecimiento a las personas que revisaron el manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freiman JA, Chalmers TC, Smith la 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, Simmel 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 assessment of papers published in the *British Medical Journal*. *JAMA* 1990;263:1355-1357.
13. Lee YJ, Ellenberg JH, Flirtz DG, Nelson 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, Brom-n KS, Brasher P. A 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, Kapi-kian 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 journals. *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.