

Mejora en la calidad de la presentación de los ensayos controlados y de asignación aleatoria. La declaración CONSORT

Colin Begg, PhD^a, Mildred Cho, PhD^b, Susan Eastwood, ELS(D)^c, Richard Horton, MB^d, David Moher, MSc^e, Ingram Olkin, PhD^f, Roy Pitkin, MD^g, Drummond Rennie, MD^h, Kenneth F Schulz, PhDⁱ, David Simel, MDⁱ, Donna F Stroup, PhDⁱ

^aDepartment of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Nueva York, NY. ^bCenter for Bioethics, University of Pennsylvania, Filadelfia. ^cDepartment of Neurological Surgery, University of California, San Francisco. ^dTheLancet, Londres, Reino Unido. ^eDepartments of Medicine and Epidemiology and Community Health, University of Ottawa (Ontario). ^fDepartment of Statistics, Stanford (Calif) University. ^gObstretic and Gynecology, Los Ángeles, California. ^hJAMA, Chicago, Illinois. ⁱCenters for Disease Control and Prevention, Atlanta; Ga. ^jCenter for Health Services Research in Primary Care, Durham (NC) Veterans Affairs Medical Center.

El ensayo controlado y con asignación aleatoria (ECAA), más que cualquier otra metodología, puede tener una influencia poderosa e inmediata en la asistencia prestada a los pacientes. Lo ideal es que la publicación de este tipo de evaluaciones traslade al lector una información relevante relativa al diseño, la realización, el análisis y la posibilidad de generalización del ensayo. Esta información debe dar al lector la posibilidad de realizar juicios informados respecto a la validez interna y externa del ensayo. Si la información que contiene es exacta y completa será útil también a los directores y revisores de los manuscritos en sus deliberaciones respecto a los trabajos que se les presentan para publicación. Para que los ECAA resulten en última instancia beneficiosos para los pacientes, el informe publicado debe ser de la máxima calidad posible.

Los datos obtenidos de manera repetida a lo largo de los 30 últimos años indican que existe un verdadero abismo entre lo que un ensayo debiera notificar y lo que realmente se publica en la literatura médica. En una revisión de 71 ECAA con resultados negativos que se publicaron entre los años 1960 y 1975, los autores indicaron que en la inmensa mayoría de ellos el número de pacientes era demasiado bajo para poder observar diferen-

cias moderadas o notables¹. Veinte años después, JAMA publicaba una investigación que indicaba que esta situación había mejorado poco y expresaba una cierta preocupación respecto a la notificación de los ECAA en general².

En un intento de corregir éstos y otros problemas, el 7 y 8 de octubre de 1993 se reunió el grupo SORT (Standards of Reporting Trials) Normas de calidad para la notificación de ensayos. A la conclusión de los dos días de reuniones de trabajo, el grupo SORT planteó una nueva propuesta para la publicación de los ECAA: el informe estructurado³. Esta propuesta establecía 24 puntos esenciales que debían incluirse en el informe de un ensayo, aportaba datos empíricos que respaldaban la necesidad de incluir estos puntos, y proporcionaba un formato en el que se indicaba de qué manera podían incluirse.

De manera independiente aproximadamente 5 meses después (14 a 16 de marzo de 1994), otro grupo, el Asilomar Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature (Grupo de Trabajo Asilomar sobre Recomendaciones para la Presentación de Ensayos Clínicos en la Literatura Biomédica), se reunió para abordar unos problemas similares respecto a la publicación de los ensayos clínicos. Su propuesta⁴ consistió en una lista de comprobación (Checklist) que contenía los principales puntos a incluir en la presentación de un ensayo

Traducido y publicado con permiso de JAMA (Chicago, IL, USA) 1996; 276:637-639.

Tabla I. Consolidación de las Normas para informar sobre Ensayos-CONSORT^{3,4}

Apartado	Subapartado	Descripción	¿Se incluyó?	¿En qué página?
Título		Identificar el estudio como ensayo con asignación aleatoria ⁷ .		
Resumen		Utilizar un formato estructurado ^{8,9} .		
Introducción		Indicar con una definición prospectiva la hipótesis, los objetivos clínicos y los análisis de subgrupos o covariables planificados.		
Métodos				
	Protocolo	<p>Describir:</p> <p>La muestra de población en estudio prevista, junto con los criterios de inclusión/ exclusión.</p> <p>Las intervenciones previstas y su momento de aplicación</p> <p>La(s) variable (s) de valoración primarias y secundarias y la(s) mínima(s) diferencia(s) importante(s), e indicar de qué forma se estableció el tamaño muestral pretendido^{2, 11}</p> <p>La justificación y métodos de los análisis estadísticos, detallando los principales análisis comparativos y si se completaron con un enfoque de análisis de "intención de tratar"^{12, 13}</p> <p>Las reglas de finalización definidas prospectivamente (si está justificado)¹⁴</p>		
	Asignación	<p>Describir:</p> <p>La unidad de asignación aleatoria (por ejemplo, individual, grupal, geográfica)¹⁵</p> <p>Los métodos utilizados para generar el sistema de asignación¹⁶</p> <p>Los métodos de ocultación de la asignación y el momento de la asignación¹⁷</p> <p>El método de separación entre el generador y el ejecutor de la asignación^{17, 18}</p>		
	Enmascaramiento	<p>Describir el mecanismo (por ejemplo, cápsulas, comprimidos), semejanza de las características del tratamiento (por ejemplo, aspecto, sabor), el control del método de asignación (localización del código durante el ensayo y al abrirlo) y las pruebas de un enmascaramiento satisfactorio en los participantes, la persona que realiza la intervención, los encargados de la evaluación del resultado y los analistas de los datos^{19, 20}</p>		
Resultados				
	Flujo y seguimiento de participantes	Incluir un perfil del ensayo (Figura) que resuma el flujo de los participantes, el número y momento de asignación aleatoria, las intervenciones y las mediciones de cada grupo de asignación ^{3,21}		
	Análisis	<p>Indicar el efecto estimado de la intervención en las variables de valoración primarias y secundarias, incluyendo una estimación puntual y una medida de la precisión (intervalo de confianza)^{22, 23}</p> <p>Indicar los resultados en cifras absolutas cuando ello sea factible (por ejemplo, 10/20, no 50%)</p> <p>Presentar datos de resumen y estadísticas e inferenciales apropiadas, con un detalle suficiente para permitir la reproducción de los análisis y la realización de análisis alternativos²⁴</p> <p>Describir las variables pronósticas según el grupo de tratamiento y los intentos de ajuste realizados²⁵</p> <p>Describir las desviaciones del protocolo respecto a lo previsto para el estudio, así como los motivos para ello</p>		
Comentario		<p>Indicar la interpretación específica de los resultados de estudio, incluyendo los motivos de sesgo e imprecisión (validez interna) y el comentario de la validez externa, incluyendo las medidas cuantitativas apropiadas cuando ello sea posible.</p> <p>Indicar la interpretación general de los datos a la luz de la totalidad de información disponible.</p>		

clínico, junto con la sugerencia de que los directores de las revistas añadieran esta lista a las Instrucciones para Autores.

En una Editorial⁵ posterior se urgió a ambos grupos a que se reunieran conjuntamente y deci-

dieran cuáles de las recomendaciones de la propuesta de cada grupo debían mantenerse. Además de resultar pragmática, esta sugerencia aportaba la posibilidad de fomentar el consenso, lo cual podría proporcionar a su vez mayores probabilidades de

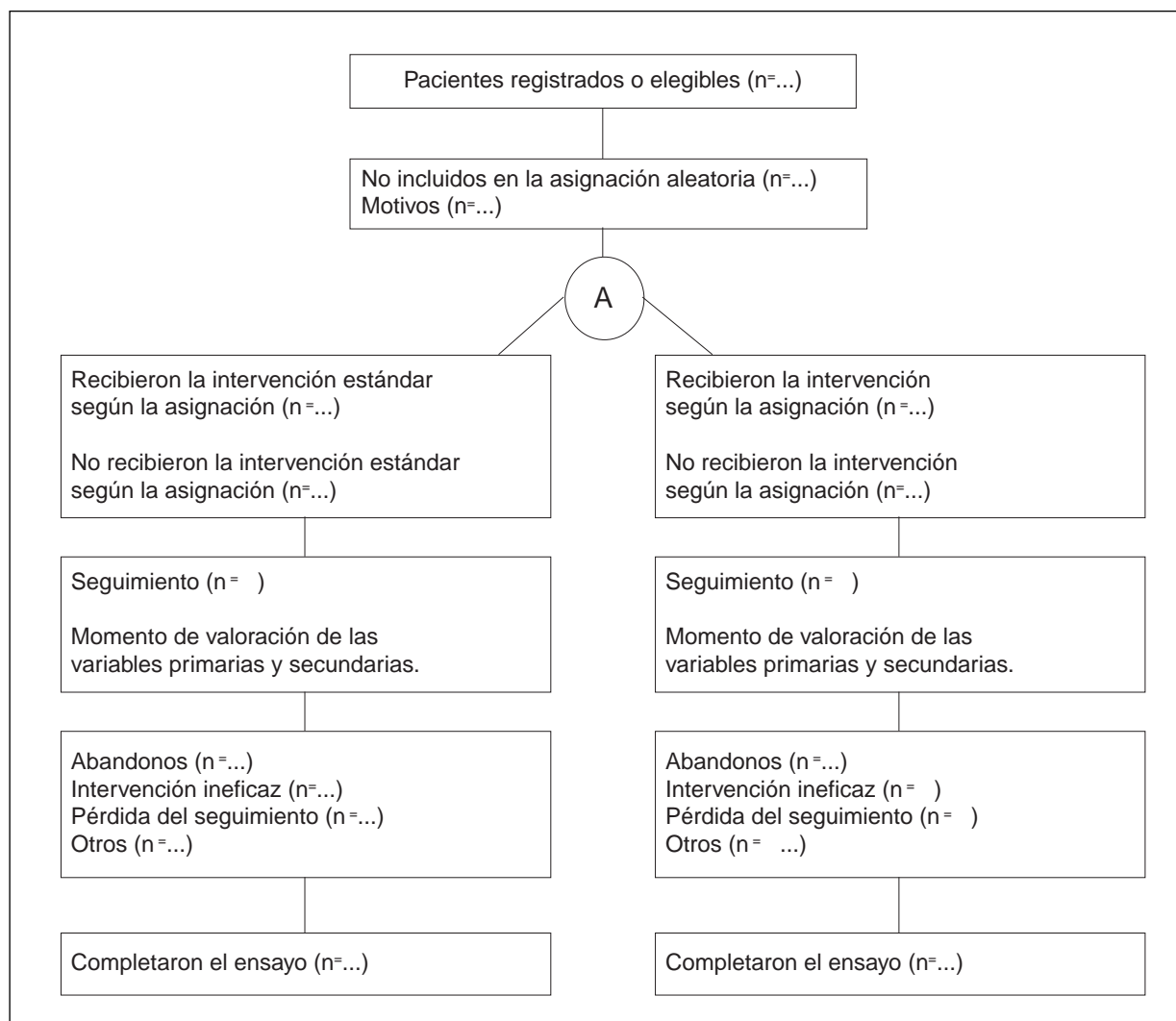


Fig. 1. Progresión a través de las diversas etapas de un ensayo, incluyendo el seguimiento de los participantes, abandonos y el tiempo en el que se recogió la medida de las variables primarias y secundarias. La “A” indica asignación aleatoria.

mejora de la calidad de la notificación de los ensayos clínicos para una audiencia más amplia.

El 20 de septiembre de 1995, se reunieron en Chicago (Illinois) un total de 9 miembros (entre los cuales había directores de revistas, epidemiólogos clínicos y estadísticos) del grupo SORT y del Asilomar Working Group. Participaron también en la reunión otras dos personas: un director de revista (R. H) que había expresado su interés por ayudar a mejorar la presentación de los ECAA y uno de los autores (D.S.) de un informe de un ensayo que utilizó el método del grupo SORT⁶.

MÉTODOS

Se inició la jornada revisando las listas de comprobación (checklist) propuestas por el grupo SORT y por el grupo Asilomar, con objeto de establecer cuáles de los puntos cubrían áreas de contenidos similares y cuáles eran diferentes de los de la otra lista. A continuación se revisaron uno a uno los puntos que tenían áreas de contenido similares. Se decidió, a priori, mantener tan sólo aquellos para que los datos empíricos, caso de que los hubiera, indicaran que la falta de inclusión en la

presentación daba lugar a un sesgo en las estimaciones de los efectos de las intervenciones. Se utilizó el sentido común para los puntos incluidos en las listas respecto de los que no se disponía de datos empíricos. La selección de los puntos se realizó utilizando un proceso Delphi modificado. También se resaltó la necesidad de mantener en el menor número posible la cantidad de puntos a incluir, al tiempo que se satisfacían las normas de calidad adecuadas para la presentación de los ensayos clínicos. Se utilizó un planteamiento similar para decidir cuáles de los puntos que eran propios de cada lista debían mantenerse en la relación final. La jornada finalizó con un comentario sobre el empleo del diagrama de flujo (*flow diagram*) propuesto por el grupo SORT y el formato de presentación de los ensayos. En el plazo de aproximadamente una semana tras la reunión, se distribuyó a todos los componentes del grupo un informe preliminar para acabar de perfeccionarlo. Este proceso continuó hasta que se consideró que el informe reflejaba de manera exacta lo que se había planteado durante la reunión.

RESULTADOS

Esta reunión dio origen a la declaración de las Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT, Normas de Calidad para la Publicación de Ensayos Clínicos), formada por una lista de comprobación (Tabla 1) y un diagrama de flujo (Figura 1). La lista contiene 21 puntos que corresponden principalmente a los apartados de métodos, resultados y discusión de un informe de un ECAA e identifica elementos claves de información que son necesarios para evaluar la validez interna y externa de la publicación. Se incluyó al menos 1 referencia para cada punto, cuando fue apropiado (Tabla 1). El diagrama de flujo aporta información acerca del proceso seguido por los pacientes a lo largo de un ECAA con un diseño de 2 grupos paralelos, que es tal vez el tipo de ensayo que se presenta con más frecuencia²⁶. Será necesario realizar las modificaciones precisas cuando se trate de ensayos con un mayor número de grupos o ensayos en que se utilice un diseño diferente.

Se recomienda, por ejemplo, que en los ECAA se indique de qué manera se generó la secuencia de asignación (por ejemplo, generada mediante

ordenador) y de qué forma se ocultó (por ejemplo, con sobres sellados, opacos y numerados de manera secuencial) hasta la asignación aleatoria de los pacientes, lo cual es posible en todos los ensayos¹⁷. Schulz y sus colaboradores¹⁷ han demostrado empíricamente que los ensayos en los que la secuencia de asignación se había ocultado de una forma inadecuada producían estimaciones más elevadas de los efectos del tratamiento (las *odds ratio* fueron inferiores, en promedio, en un 30%-40%) en comparación con los ensayos en los que los autores describían una ocultación adecuada de la asignación (es decir, impidiendo el acceso de todos los individuos participantes en el ensayo a las asignaciones de intervención hasta el momento en que éstas se llevaban a cabo). Una posible interpretación es que algunos ensayos en los que se describe de forma inadecuada la forma de ocultar la asignación, habían realizado de hecho una asignación aleatoria defectuosa, y ello pudo haber introducido sesgos.

COMENTARIO

Aunque cualquier ensayo presentado de una forma óptima aborde todos los puntos incluidos en la lista e incluya el diagrama de flujo, la forma en que se presentan los ECAA (es decir, su formato) es también importante. El formato que CONSORT recomienda incluye una combinación de 5 nuevos subapartados en el texto del informe del ensayo, y el uso de una lista de comprobación durante el proceso de presentación a la revista para la publicación.

Tres de los subapartados corresponden al apartado de “Métodos” de un informe de un ensayo: protocolo, asignación y enmascaramiento (diseño ciego). Así, por ejemplo, en el subapartado de “asignación”, los autores describirían la unidad de asignación aleatoria (por ejemplo, el paciente individual). Los otros 2 subapartados se incluyen cuando los autores presentan los resultados: el flujo y seguimiento de los participantes en el estudio y el análisis. El subapartado de flujo y seguimiento de los participantes se utiliza conjuntamente con la descripción de los detalles del diagrama de flujo. Estos 5 subapartados proporcionan al lector una uniformidad entre distintos informes en cuanto al lugar en que puede esperar encontrar la información relevante. La lista de comprobación

completada, que incluye los 5 subapartados, se exigiría para todas las presentaciones de artículos a revistas. Así, por ejemplo, los autores del artículo deberían especificar si en su informe de ensayo se describe o no la unidad de asignación aleatoria, y de ser así, en qué parte del informe se documenta. Se reconoce que distintos ensayos, como consecuencia del empleo de métodos complejos o poco habituales, tendrán que aplicar modificaciones de la estructura de presentación.

Las ventajas del formato CONSORT consisten en un cambio mínimo de la extensión y facilidad de lectura del artículo y una mayor claridad y organización del informe real de un ensayo mediante la adición de los 5 nuevos subapartados, al tiempo que se aumenta al máximo la información emitida a los directores y revisores de las revistas mediante la lista de comprobación completada. Esta estrategia evita algunas de las críticas que se han hecho a formatos de presentación que se han sugerido con anterioridad^{3, 6}.

A algunos autores, directores e incluso revisores, les puede parecer difíciles e incluso restrictivas estas recomendaciones para la presentación de los ECAA. Se plantearon preocupaciones similares cuando se introdujo por primera vez la necesidad de utilizar resúmenes más informativos⁸. Los trabajos de estos dos grupos por separado^{3, 4} y los trabajos conjuntos en el CONSORT fueron motivados por la necesidad de proporcionar a los lectores una información suficientemente válida y significativa respecto al diseño, la realización y el análisis de los ECAA.

Sería negligente el no evaluar si el enfoque CONSORT tiene realmente la influencia que se pretende. Esta evaluación debe incorporar el mismo diseño para el que se recomienda establecer mejoras en la presentación, es decir, el ECAA. Las evaluaciones habrán de realizarse tanto para el proceso como para el resultado, con parámetros como la facilidad de lectura del informe y la extensión del mismo, así como evaluaciones de la calidad más estándares²⁷. En los próximos meses se trabajará en el diseño y la aplicación práctica de una evaluación de este tipo.

Durante esta reunión se evidenció un acuerdo unánime respecto a que la presentación de los ECAA, y la investigación en general, son con frecuencia incompletas²⁸. Se han citado múltiples ejemplos de notificación insuficiente y las secuelas que ello ha comportado²⁹⁻³¹. Por ese motivo, se

decidió que nuestras deliberaciones debían difundirse a una audiencia lo más amplia posible, con la esperanza de que la declaración CONSORT conduzca en última instancia a una forma de presentación más completa y global de los ECAA. Se reconoció que esta declaración deberá ser modificada a medida que se disponga de nuevos datos empíricos sobre la introducción de sesgos. El grupo CONSORT invita a todos los directores de revistas e investigadores que realizan ensayos clínicos a unirse en el empleo de la lista de comprobación y el diagrama de flujo de CONSORT. La lista de comprobación y el diagrama de flujo se encuentra a disposición de todos los directores de revistas interesados que deseen difundir esta información a sus revisores. Los lectores interesados pueden encontrar también la lista de comprobación y el diagrama de flujo en la página Web de JAMA (<http://www.amaassn.org>).

AGRADECIMIENTOS

Se dispuso de un apoyo económico para este estudio, proporcionado por Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, Estados Unidos, y por el Council of Biology Editors, Northbrook, Illinois.

Deseamos dar las gracias a todos los miembros del grupo Standards of Reporting Trials y del Asilomar Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trial in the Biomedical Literature que nos ayudaron a llegar a este punto. Nuestro sincero aprecio a las muchas personas que revisaron este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. Williams JW Jr, Holleman DR Jr, Samsa GP, Simel DL. Randomized controlled trials 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 sistematic 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, Einarson 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, 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, Brown 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 ginaecology. *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, Mosteller 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 assesing 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, Carrol D, et al. Assesing 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 seasons. *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 rheumatic arthritis. *Control Clin Trials* 1989;10:356.

David Moher, Msc.
 Children's Hospital of
 Eastern Ontario Research Institute,
 Room R226. 401 Smyth Road, Ottawa,
 Ontario, Canada K1H 8L1
 (E-mail: 107656.3375@compuserve.com).