

# I C B

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

## El cuestionario CONSORT: requisitos para la publicación de ensayos clínicos

**E**l artículo 32 del Real Decreto 561/1993 dispone que «una vez terminada la realización del ensayo, el promotor enviará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios el informe final sobre los resultados del mismo» y que «notificará la finalización del ensayo al Comité Ético de Investigación Clínica y a las Comunidades Autónomas».

La estructura del informe final de un ensayo clínico ha sido considerada por diversas administraciones sanitarias. En Estados Unidos, el centro responsable de la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización de un nuevo medicamento (*Center for Drug Evaluation and Research*) publicó en 1989 una extensa normativa que detalla el formato y el contenido del informe de resultados clínicos y estadísticos. En la «Información para solicitantes» de diciembre de 1988, la Comisión de las Comunidades Europeas dio a conocer los requisitos para la solicitud de registro de un nuevo medicamento. En mayo de 1995, la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) publicó una nota con las recomendaciones sobre la estructura y el contenido de los informes de ensayos clínicos. Las recomendaciones de la EMA se deberán seguir para los informes de todos los ensayos que se inicien después de la mencionada fecha.<sup>1</sup>

El informe final de ensayo clínico tiene una importancia decisiva para obtener la autorización de comercialización de un nuevo medicamento. Posteriormente, el médico clínico podrá informarse mediante la ficha técnica autorizada y las publicaciones de dichos ensayos clínicos. No obstante, deberá tener en cuenta que estas publicaciones no siempre incluyen toda la información necesaria para tomar decisiones objetivas.

Mahon revisó 203 artículos publicados entre 1956 y 1960: sólo 11 cumplieron con las exigencias establecidas para considerarlos válidos.<sup>2</sup>

Pocock revisó 45 artículos publicados en diferentes revistas médicas en 1985: sólo en cinco se justificó el tamaño de la muestra y sólo seis proporcionaron los intervalos de confianza de los resultados obtenidos.<sup>3</sup> Altman revisó 80 artículos publicados entre 1987 y 1988: sólo 32 describían cómo se había procedido a la distribución aleatoria.<sup>4</sup> Schulz revisó 205 artículos publicados entre 1990 y 1991: sólo 66 informaron sobre el tipo de distribución aleatoria.<sup>5</sup> Carré revisó 288 artículos publicados en los años 1975, 1980, 1985 y 1990: la potencia de la prueba se había calculado en sólo el 9,6% de los 134 artículos en los que no se encontraron diferencias entre los grupos de intervención.<sup>6</sup> Soto, mediante un cuestionario que incluía 15 apartados acerca de la metodología que debe emplearse en la realización de un ensayo clínico, evaluó 59 artículos publicados entre 1985 y 1991 en tres revistas médicas españolas: los apartados «pérdidas», «diseño estadístico», «análisis de los resultados», «realización según normas de BPCD» y «aprobación por un CEIC» resultaron adecuados en menos del 20% de los ensayos.<sup>7</sup>

Este tipo de observaciones condujo a que, siguiendo el ejemplo de las autoridades sanitarias en cuanto a los informes de ensayos clínicos, diferentes revistas médicas revisaran los criterios que se debían seguir en las publicaciones de los resultados de los mismos. Así, en 1989, un editorial de *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* definió los epígrafes que era necesario que constaran en dichas publicaciones:<sup>8</sup>

1. Criterios de inclusión.
2. Método de distribución aleatoria.
3. Criterios para determinar si un caso es valorable.
4. Explicación de las razones para no valorar un caso.
5. Criterios de evaluación.
6. Análisis estadístico.

En este editorial se señalaba también que, para los ensayos que no mostraran diferencias significativas entre las intervenciones estudiadas, se debía hacer constar la probabilidad de cometer un error de tipo II, así como el poder (1 -  $\beta$ ) que el estudio tenía para detectar una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 1. Cuestionario CONSORT (Consolidation Of Standards Reporting Trials)<sup>12</sup>**

Sección Apartado	Contenido	¿incluido?	¿página?
<b>Título</b>	- Identificar el estudio como un ensayo clínico con la distribución aleatoria	<input type="checkbox"/>	
<b>Resumen</b>	- Utilizar un formato normalizado (tabla 2)	<input type="checkbox"/>	
<b>Introducción</b>	- Proporcionar una hipótesis definida de manera prospectiva, los objetivos clínicos y los análisis de subgrupos o de covariables propuestos	<input type="checkbox"/>	
<b>Métodos</b>			
Protocolo	- Describir: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) muestra propuesta de población, criterios de inclusión y exclusión <input type="checkbox"/></li> <li>b) intervenciones previstas y desarrollo cronológico <input type="checkbox"/></li> <li>c) variables primarias y secundarias, diferencias mínimas importantes y procedimiento de determinación del tamaño muestral <input type="checkbox"/></li> <li>d) fundamento y método de los análisis estadísticos, detallando los análisis comparativos principales e indicando si se han realizado según intención de tratamiento <input type="checkbox"/></li> <li>e) normas de finalización predefinidas (en caso justificado) <input type="checkbox"/></li> </ul>		
Inclusión	- Describir: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) unidad sometida a distribución aleatoria (ejemplo: individuo, grupo, localidad) <input type="checkbox"/></li> <li>b) método usado para generar la pauta de asignación <input type="checkbox"/></li> <li>c) método para enmascarar la asignación y momento de la asignación <input type="checkbox"/></li> <li>d) método para separar la decisión de la asignación de su ejecución <input type="checkbox"/></li> </ul>		
Enmascaramiento	- Describir: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) tipo de intervención terapéutica (ejemplo: cápsulas comprimidos) <input type="checkbox"/></li> <li>b) semejanza de sus características (ejemplo: aspecto, sabor) <input type="checkbox"/></li> <li>c) comprobación del proceso de distribución aleatoria (localización del código durante el ensayo y momento de apertura) <input type="checkbox"/></li> <li>d) demostración del mantenimiento del enmascaramiento entre los participantes y los colaboradores que aplicaron la intervención, valoraron los resultados o analizaron los datos <input type="checkbox"/></li> </ul>		
<b>Resultados</b>			
Ritmo de inclusión y seguimiento	- Proporcionar un esquema del ensayo (como el de la figura 1) en el que se resume el número de participantes, el momento de la asignación aleatoria, el curso, las intervenciones y las medidas aplicadas a cada grupo <input type="checkbox"/>		
Análisis	- Indicar el efecto estimado de la intervención sobre las medidas primarias y secundarias, incluyendo una estimación puntual y la medida de su precisión (intervalo de confianza) <input type="checkbox"/> - Siempre que sea posible, proporcionar los resultados en cifras absolutas (ejemplo: 10/20 y no 50%) <input type="checkbox"/> - Presentar los datos y la estadística descriptiva e inferencial con detalle suficiente para poder repetirlos o para aplicar un procedimiento alternativo de valoración <input type="checkbox"/> - Describir las variables de carácter pronóstico según grupos de tratamiento y los procedimientos adoptados para ajustarlas <input type="checkbox"/> - Describir las desviaciones del protocolo y los motivos de las mismas <input type="checkbox"/>		
<b>Discusión</b>	- Proporcionar una interpretación específica de los resultados del ensayo incluyendo sesgos e imprecisiones (validez interna) y una discusión de la validez externa, incluyendo medidas cuantitativas adecuadas siempre que sea posible <input type="checkbox"/> - Proporcionar una interpretación general de los datos teniendo en cuenta la totalidad de los resultados disponibles <input type="checkbox"/>		

El *Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature* y el *Standards of Reporting Trials Group* (SORT) publicaron en 1994 sendas recomendaciones con los apartados que se deben considerar en los artículos sobre ensayos clínicos.<sup>9,10</sup> A continuación se detallan las cuatro áreas y los 24 apartados propuestos por el grupo SORT.

#### Área 1: Inclusión de participantes

1. Definir las características de los participantes: individuo, grupo de individuos (*cluster*), región geográfica.
2. Describir el método para generar la pauta de asignación a las intervenciones estudiadas: tabla de números aleatorios, generador electrónico de cifras aleatorias, bloques estratificados.
3. Describir el método aplicado para ocultar las intervenciones asignadas a los participantes y a los clínicos (enmascaramiento).
4. Describir el método para diferenciar el colaborador que elabora las listas de asignación aleatoria del clínico que las aplica.
5. Describir un procedimiento, que pueda ser sometido a auditoría, para efectuar la asignación a los grupos de intervención. El Comité de revisión deberá poder reconstruir con exactitud la forma en que se decidió la asignación de cada paciente a las intervenciones estudiadas.
6. Identificar y comparar la distribución de las características pronósticas más importantes. (Aunque con frecuencia el valor de *p* se utiliza para comparar las características de los grupos estudiados, estas comparaciones estadísticas son inadecuadas).

#### Área 2: Enmascaramiento

7. Describir el método de enmascaramiento (características físicas, vía de administración).
8. Consignar con qué frecuencia el personal sanitario llegó a conocer a qué grupo de intervención habían sido asignados los participantes en el ensayo.
9. Consignar con qué frecuencia los participantes de cada grupo llegaron a conocer a qué intervención habían sido asignados.
10. Indicar si los colaboradores que valoraron los resultados de cada intervención conocían la asignación de los participantes a las mismas.
11. Indicar si los datos de los participantes se introdujeron en la base de datos del ensayo sin conocimiento de la asignación a las intervenciones estudiadas.
12. Indicar si el análisis de datos se efectuó en condiciones de enmascaramiento.

#### Área 3: Seguimiento

13. Describir con detalle el número y flujo de los participantes en el curso del ensayo, según el grupo de intervención. Esta información debe incluir, para cada grupo de intervención, el número de pacientes que (a) cumplían con los criterios de inclusión, (b) fueron asignados aleatoriamente a un grupo de intervención, (c) recibieron las intervenciones estudiadas, (d) completaron el ensayo, y (e) no completaron el ensayo.
14. Informar claramente sobre los motivos de abandono para cada grupo de intervención.
15. Describir la secuencia real de determinaciones para cada grupo de intervención. [Si existen diferencias respecto a la intensidad del seguimiento de cada grupo, es posible que (a) el enmascaramiento resulte insuficiente, (b) se introduzcan medidas terapéuticas adicionales o (c) se distorsionen las determinaciones de las variables estudiadas].

#### Área 4 Análisis estadístico

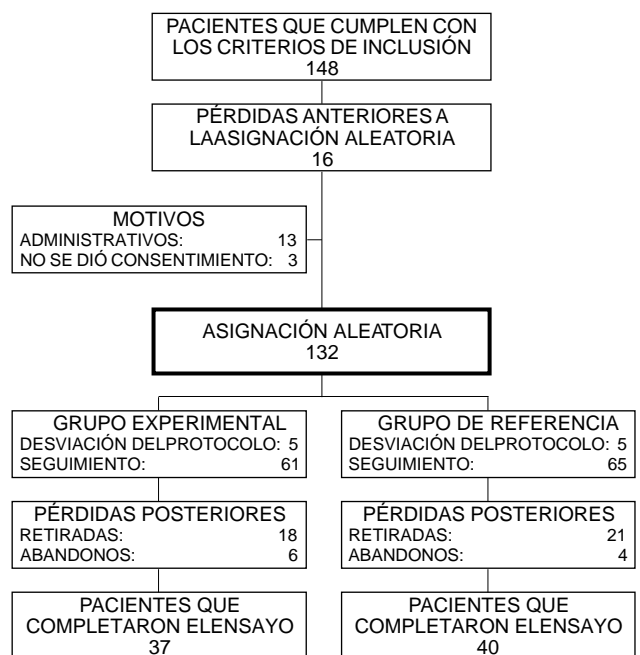
##### Sección Métodos

16. Describir con precisión el criterio o los criterios primarios de valoración y análisis.
17. Describir si el análisis de los criterios primarios se ha efectuado según el principio de intención de tratar.
18. Describir el tamaño de la muestra y justificarlo.
19. Explicar si el ensayo finalizó de acuerdo con lo especificado en el protocolo o, en caso contrario, exponer las razones por las que finalizó antes o más tarde de lo previsto.

##### Sección Resultados

20. Exponer las técnicas analíticas aplicadas para valorar el resultado (o los resultados) referentes a la variable principal.
21. Describir las medidas de la variabilidad de los criterios primarios (por ejemplo, intervalos de confianza).
22. Presentar un resumen simple (no ponderado) de las medidas de los criterios primarios de valoración y de las reacciones adversas importantes, que permita volver a calcular los resultados del ensayo.
23. Indicar el valor real de la probabilidad y las características de la prueba de significación.
24. Presentar adecuadamente las interpretaciones, teniendo en cuenta que «no significativo» es diferente de «ausencia de efecto» y que  $p < 0,05$  no constituye «demostración de eficacia».
25. Discutir con precisión la exposición y la interpretación del análisis estadístico, considerando particularmente las comparaciones no previstas (ejemplos: subgrupos, criterios múltiples, análisis repetidos).

En el editorial que acompaña al mencionado artículo se solicitaron comentarios sobre este cuestionario, al que se dio la sigla SORT (*Standards Of Reporting Trials*).<sup>11</sup> En 1995 el *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* se adhirió parcialmente a estas recomendaciones y dio a conocer las exigencias mínimas que debían reunir los artículos sobre ensayos clínicos.<sup>12</sup> En agosto de 1996,



**Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en un ensayo clínico (datos reales)**

**Tabla 2. Información básica que se debe proporcionar a los clínicos para seleccionar artículos relevantes y de calidad elevada<sup>13</sup>**

**Resumen**

1. *Objetivo*: cuestión precisa desarrollada en el artículo.
2. *Diseño*: diseño básico del estudio.
3. *Desarrollo*: tipo de institución y nivel de atención sanitaria.
4. *Pacientes o participantes*: criterios de selección y número de pacientes o participantes que fueron incluidos y que completaron el estudio.
5. *Intervención*: descripción precisa del tratamiento o de la intervención aplicados.
6. *Variables y resultados*: métodos utilizados para valorar a los pacientes y resultados principales.
7. *Conclusiones*: principales conclusiones, incluida su aplicación clínica inmediata.

JAMA publicó los resultados de la revisión del cuestionario SORT:<sup>13</sup> se recomienda una lista de los apartados que se deben comprobar antes de aceptar la publicación de un artículo de este tipo (véase la tabla 1) y un modelo de diagrama de flujo (véase un ejemplo en la figura 1); el resumen del artículo ha de seguir lo especificado en 1987 por un grupo de trabajo para la evaluación crítica de las publicaciones médicas (véase la tabla 2)<sup>14</sup>. El cuestionario resultante ha recibido las siglas de CONSORT (*Consolidation of Standards Of Reporting Trials*). Hasta el momento actual, CONSORT ha sido adoptada por el JAMA, el *British Medical Journal*, *Lancet* y *Annals of Internal Medicine*.<sup>15</sup> En un editorial aparecido en esta última revista se indica que el ensayo clínico controlado «sólo puede determinar cambios adecuados de la práctica clínica si sus resultados se publican de forma completa, sistemática y con suficiente detalle».<sup>16</sup>

**Referencias**

1. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Note for guidance on structure and content of clinical study reports*. 30 November 1995.
2. Mahon WA, Daniel EE. A method for the assessment of reports of drug trials. *Can Med Assoc J* 1964;90:565-69.
3. Pocock SJ, Hughes MD, Lee RJ. Statistical problems in the reporting of clinical trials. *N Engl J Med* 1987;317:426-32.
4. Altman DG, Doré CJ. Randomization and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet* 1990;335:149-53.
5. Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-12.
6. Carré MC, Jiménez J, Martín M, Jané F. La estadística en la investigación clínica de medicamentos. Estudio de artículos originales procedentes de centros españoles. *Med Clí (Barc)* 1996;106:611-6.
7. Soto J, Galende I, Sacristán JA. Calidad de los ensayos clínicos publicados en España: valoración a través del análisis de 3 revistas durante el período 1985-1991. *Med Clí (Barc)* 1994;102:241-5.
8. Editorial. Guidelines for reports of clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1829-30.
9. Working Group on Recommendations for Reporting of Clinical Trials in the Biomedical Literature. Calls for comments on a proposal to improve reporting of clinical trials in the biomedical literature. *Ann Intern Med* 1994;121:894-5.
10. The Standards of Reporting Trials Group. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272:1926-31.
11. Rennie D. Reporting of randomized controlled trials. An experiment and a call for responses from readers. *JAMA* 1995;273:1054-5.
12. Grant JM. Randomised trials and the British Journal of Obstetrics and Gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:849-50.
13. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9.
14. Ad Hoc Working Group for the Critical Appraisal of the Medical Literature. A proposal for more informative abstracts of medical studies. *Ann Intern Med* 1987;106:598-604.
15. Altman DG. Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *Br Med J* 1996;313:570-1.
16. Freemantle M, Haines A, Eccles MP. CONSORT: an important step toward evidence-based health care. *Ann Int Med* 1997;126:81-3.

**Carles Vallvé, Joan Albert Arnaiz. Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona.**

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Carles Vallvé (Secretario), Olav Bakke, Antonio Carcas, Joan Costa, Magí Farré, Inés Galende, Angela Idoipe, M<sup>a</sup> Isabel Lucena, Jordi Llinares, M<sup>a</sup> Dolores Montero, Carlos Rodríguez, Carlos Romeo Casabona, Pau Salvà, M<sup>a</sup> Antonia Serrano.

**Comité de redacción:** Olav Bakke, Inés Galende, M<sup>a</sup> Antonia Serrano, Carles Vallvé.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Dep. Legal B-4772-1997

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron  
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029  
Fax: 934 89 4109  
Suscripción: 1.300 ptas al año

El Boletín ICB es editado trimestralmente por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Además, las siguientes instituciones contribuyen a su publicación: Alcon-Iberhis, Almirall, Asta, Boehringer Ingelheim, Byk-Elmu, Ciba-Geigy, Esteve, Faes, Ferrer, Glaxo Wellcome, Grifols, ICN Ibérica, Janssen-Cilag, Knoll, Merck Sharp & Dohme, Otsuka, Prodesfarma, Rhône-Poulenc Rorer, Roche, Rovi, Sandoz, Sanofi, Schering España, Searle, Serono, SmithKline Beecham, Uriach, Vita, Zambon y Zeneca. Los artículos y notas publicados en ICB no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.