

Comunicación científica (XIX). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (6): Listas de comprobación de estudios experimentales

J. González de Dios¹, M. González-Muñoz², A. Alonso-Arroyo^{3,4}, R. Aleixandre-Benavent⁴

¹Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Pediatría. Universidad «Miguel Hernández». Alicante. ²Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia, Valencia. ³Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

⁴Instituto de Gestión de la Innovación y del Conocimiento (CSIC-Universidad Politécnica de Valencia). UISYS-Universidad de Valencia

Resumen

El ensayo clínico es el diseño que se considera el «patrón oro» en intervenciones terapéuticas, y el factor clave es la aleatorización. El germen de estas listas guía procede de los estándares aplicados al ensayo clínico aleatorizado, «patrón oro» de la publicación biomédica, y es preciso que se describan detalladamente, con exactitud y transparencia, su diseño, ejecución, análisis y resultados. Sin embargo, la información facilitada en las publicaciones es muchas veces insuficiente o inexacta, carencias que motivaron el desarrollo de la declaración CONSORT en 1996. Nos encontramos en la tercera generación de la declaración CONSORT y revisamos los 25 ítems considerados críticos que, por tanto, deberían incluirse en todo informe de un ensayo clínico aleatorizado.

Cuando existen razones que impidan la realización de un ensayo clínico aleatorizado es necesario efectuar estudios de intervención no aleatorizados, pero para comunicar con transparencia los resultados obtenidos en ellos debe emplearse la lista de comprobación TREND. En este artículo también revisamos los 22 ítems de la declaración TREND con una breve descripción de cada uno.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Ensayo clínico, estudios aleatorizados, estudios no aleatorizados, formación, información, listas de comprobación, medicina, pediatría, publicación científica

Estudios de intervención aleatorizados y no aleatorizados

El ensayo clínico (EC) es un estudio experimental y prospectivo, en el que el investigador provoca y controla las variables, y los pacientes son asignados de forma aleatoria a los distintos tratamientos que se comparan. Dado que es el tipo de estudio epidemiológico

Abstract

Title: Scientific communication (XIX). Basic knowledge to read (and write) a scientific paper (6): checklists of experimental studies

Clinical trials are considered the gold standard in therapeutic interventions and the key factor in these studies is randomization. The germ of these lists guide comes from the standards applied to randomized clinical trial, the gold standard of biomedical publication, and it needs to be described in detail, accurately and transparently, both the design, implementation, analysis and results. However, the information provided in the publications is often inadequate or inaccurate, and these deficiencies motivated in 1996 the development of the CONSORT statement. We are in the third generation of the CONSORT statement and we review the 25 items that are considered critical and that should be included in any report of a randomized clinical trial.

Nonrandomized intervention studies are needed when there are reasons that prevent the realization of a randomized clinical trial, but the TREND checklist should be used to communicate transparently the results. In this article we also review the 22 items of the TREND statement with a brief description of each one.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Check list, clinical trial, information, medicine, non randomized studies, Pediatrics, randomized studies, scientific publication

que presenta menores errores sistemáticos o sesgos, el EC constituye la mejor prueba científica para apoyar la eficacia de las intervenciones terapéuticas, directamente a través de la información proporcionada por un EC, o indirectamente a través de las revisiones sistemáticas y/o metaanálisis de distintos EC.

Los EC aleatorizados y controlados permiten evaluar los beneficios de los tratamientos o programas de intervención, pon-

derando sus riesgos y efectos no deseados. Con ellos podemos controlar los sesgos existentes en otros tipos de estudio y obtener información sólida sobre la relación causal entre una exposición (intervención) y un efecto (inferencia causal). Los EC tienen importantes ventajas: son los estudios que aportan mayor control sobre los distintos factores implicados en el diseño, por lo que son repetibles y comparables; a menudo ofrecen el único diseño posible para contestar a determinadas preguntas de investigación; además, proporcionan la mejor evidencia sobre la inferencia causal y la generalización de los resultados. Como contrapunto, presentan diversos inconvenientes: son estudios costosos en tiempo y dinero, pueden verse limitados por problemas éticos o de factibilidad y, en ocasiones, la aplicación de sus resultados se ve cuestionada porque la muestra de estudio no representa a la población en la que pretenden aplicarse¹.

Así pues, el EC aleatorizado y controlado es el diseño de referencia en las intervenciones terapéuticas, y el factor clave es la aleatorización. La asignación aleatoria es el único procedimiento que asegura que los pacientes incluidos en el estudio provienen de la misma población y, por tanto, que al iniciar el estudio sean comparables. Además, la asignación aleatoria favorece el enmascaramiento de las intervenciones y, desde un punto de vista ético, asegura que todos los pacientes tengan la misma probabilidad de que se les incluya en un determinado grupo experimental.

Pero ello no implica que cualquier decisión terapéutica deba basarse en un EC aleatorizado (ECA). Así pues, se acepta que los estudios no aleatorizados son necesarios cuando: a) resulta imposible o no es ético realizar un EC controlado; b) el objetivo del estudio es analizar la efectividad en condiciones de práctica clínica real; c) interesa evaluar el coste-efectividad de una intervención terapéutica, o d) la cadena causal del efecto de la intervención es muy compleja². Los EC pragmáticos, en los que se pretende que las condiciones experimentales sean lo más similares posible a las de la práctica clínica habitual, serían una alternativa, pero hasta el momento no han alcanzado la generalización que parecen merecer³.

En realidad las decisiones clínicas no siempre se adoptan de acuerdo con los datos obtenidos mediante un EC. Es decir, hay vida más allá del EC en diseño e investigación. La experiencia del médico, la práctica clínica y, en último extremo, los estudios de carácter pragmático tienen una importancia a veces decisiva.

Listas guía de comprobación para estudios de intervención aleatorizados y no aleatorizados

Las listas guía (*check list*) de comprobación de artículos son herramientas diseñadas para ayudar a alcanzar ciertos estándares de calidad, ética y rigor científico, al proporcionar un conjunto de recomendaciones que orientan hacia una conducta adecuada. De ello hablamos en artículos previos^{4,5}, y son importantes porque se considera prioritario mejorar la adhesión a estos estándares, tanto en la producción científica (incluso en los más altos

niveles de políticas de investigación) como en los procesos editoriales, pues se han elaborado para mejorar la calidad de la escritura y la publicación de estudios de investigación en salud.

El germen de estas listas guía procede, como no podía ser de otra manera, de los estándares aplicados al ECA, «patrón oro» de la publicación biomédica. Sobre las características principales del ECA y su lectura crítica hemos profundizado con anterioridad¹. Para poder evaluar la metodología de un ECA a partir de su publicación, es preciso que se describan detalladamente, con exactitud y transparencia, su diseño, ejecución, análisis y resultados. Sin embargo, la información facilitada en las publicaciones es muchas veces insuficiente o inexacta⁶. Estas carencias motivaron el desarrollo de la declaración CONSORT (acrónimo de CONSolidated Standards Of Reporting Trials) en 1996⁷. Desde la revisión inicial se ha acumulado nueva evidencia metodológica y experiencia, por lo que ya se han llevado a cabo 2 revisiones: CONSORT 2001⁸ (comentada y traducida al español en la revista *Medicina Clínica*)⁹ y, más recientemente, una nueva revisión, dando lugar a la declaración CONSORT 2010¹⁰ (también comentada y traducida al español en *Medicina Clínica*)¹¹.

Por otro lado, en 2004 los Centers for Disease Control and Prevention y un grupo de editores de revistas publicaron TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs), una lista de comprobación con el fin de establecer las recomendaciones que deben cumplir los autores, revisores y editores de los estudios de intervención no aleatorizados¹². La publicación de la guía TREND aporta transparencia a la evaluación de intervenciones sobre la salud mediante estudios distintos a los ECA¹³. El adjetivo *transparent* no es casual: los autores consideran que la claridad en la exposición de los datos es un elemento clave en cualquier estudio relativo al cuidado de la salud.

La declaración CONSORT paso a paso, ítem a ítem

Estamos, pues, en la tercera generación de la declaración CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>), que consta de una lista de comprobación de 25 ítems considerados críticos, por lo que deberían incluirse en todo informe de un ECA, junto con un diagrama para ilustrar el flujo de individuos participantes en el ensayo. Esta nueva versión presenta algunas nuevas recomendaciones, como el ítem 23 (los autores deben notificar dónde registraron el ECA) y el ítem 24 (sobre la posibilidad de acceder al protocolo completo del ECA, si estuviera disponible). Otra novedad, aunque ya presente en la declaración CONSORT 2001, es que el artículo se acompaña de una publicación anexa de «explicación y elaboración» que proporciona ejemplos de publicación adecuada para cada ítem¹⁴.

A continuación se expone la traducción al español de los 25 ítems de la declaración CONSORT 2010. Dado que 12 de estos ítems están divididos en dos partes (a y b), en realidad el número total de ítems es de 37. Éstos se clasifican en 6 secciones, que son las clásicas IMRD de cualquier artículo original (Introduc-

ción, Métodos, Resultados y Discusión), con una sección previa (Título y resumen) y una posterior (Otra información)¹⁵:

Título y resumen

- 1a. Identificado como un ensayo aleatorizado en el título (en español no se debe emplear el anglicismo «randomizado»).
- 1b. Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ECA.

Introducción

Antecedentes y objetivos

- 2a. Antecedentes científicos y justificación.
- 2b. Objetivos específicos o hipótesis.

Métodos

Diseño del ensayo

- 3a. Descripción del diseño del ensayo, que incluya el tipo de diseño (p. ej., paralelo, cruzado, factorial o en *clústeres*), marco conceptual (p. ej., superioridad o no inferioridad), razón de asignación (p. ej., 1:1 o 1:3) y la fase del ECA (I a IV).
- 3b. Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación.

Participantes

- 4a. Criterios de selección de los pacientes, con los criterios de inclusión y exclusión.
- 4b. Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos.

Intervenciones

5. Las intervenciones establecidas para cada grupo con detalles suficientes para permitir la repetición, incluyendo cómo y cuándo se administraron realmente.

Variables de resultado

- 6a. Especificación a priori de las variables de respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron. La variable principal es clave, entre otras cosas porque es la que permite calcular el tamaño muestral del ECA.
- 6b. Cualquier cambio en las variables de respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es).

Tamaño de la muestra

- 7a. Cómo se determinó el tamaño muestral y los elementos para calcularlo: los resultados estimados en cada grupo (que implica la diferencia clínicamente importante entre los grupos de intervención), el error alfa (tipo I), el error beta (tipo II) y, para las variables continuas, la desviación estándar de las medidas.
- 7b. Si se corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción.

Aleatorización

- 8a. Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria, que debe ser impredecible y estar bien descrito.

- 8b. Tipo de aleatorización: detalles de cualquier restricción (como bloques o tamaño de los bloques).
9. Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.
10. Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones.

Enmascaramiento

- 11a. Si se realizó, a quién se mantuvo «cegado» después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo.
- 11b. Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.

Métodos estadísticos

- 12a. Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a las variables de respuesta principal y secundarias. Deben describirse con suficiente detalle para que cualquier lector pueda verificar los resultados.
- 12b. Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.

Resultados

Flujo de participantes

- 13a. Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal. Se recomienda encarecidamente incluir un diagrama de flujo.
- 13b. Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos.

Reclutamiento

- 14a. Fechas que definen los periodos de reclutamiento y de seguimiento.
- 14b. Causas de la finalización o de la interrupción del ECA.

Datos basales

15. Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo. Suele corresponder a la tabla 1 de todo ECA. Números analizados.
16. Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis, y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados.

Resultados y estimación

- 17a. Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, deben mostrarse los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%).
- 17b. Para las respuestas dicotómicas se recomienda la presentación de los tamaños del efecto, tanto relativo (riesgo relativo u *Odds ratio*) como absoluto (diferencias de riesgo), pues entre ambos se ofrece un visión mejor de las implicaciones clínicas. La reducción relativa del riesgo

tiende a sobreestimar el efecto; la reducción absoluta del riesgo es menos generalizable, pues depende del riesgo basal del grupo no expuesto.

Análisis secundarios

18. Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios.

Daños (perjuicios)

19. Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo.

Discusión

Limitaciones

20. Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis.

Generalización

21. Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ECA.

22. Interpretación consistente de los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes.

Otra información

Registro

23. Número de registro y nombre del registro del ECA.

Protocolo

24. Dónde puede accederse al protocolo completo del ECA, si está disponible.

Financiación

25. Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores...

Aunque más de 600 revistas líderes y grupos editoriales biomédicos respaldan actualmente la declaración CONSORT, éstas representan un porcentaje pequeño respecto al total de revistas que publican ECA.

Esta lista guía CONSORT 2010 puede orientar para informar de cualquier ensayo clínico, pero se centran en el diseño más común: el de dos grupos paralelos con aleatorización de individuos. Otros diseños, como los ensayos con aleatorización de conglomerados (en los que se aleatorizan grupos o «conglomerados» de individuos), o los ensayos de no-inferioridad, pueden requerir información adicional y existen extensiones de CONSORT específicas para ellos^{15,16}.

La declaración TREND paso a paso, ítem a ítem

Así pues, cuando existen razones que impidan la realización de un ECA, es necesario efectuar estudios de intervención no aleatoriza-

dos, pero para comunicar con transparencia los resultados obtenidos en ellos debe emplearse la lista de comprobación TREND. Eso no implica que los estudios no aleatorizados no deban emplear los restantes niveles de calidad metodológica ya habituales en el ensayo aleatorizado, ni que la supresión de la aleatorización no introduzca un grado de incertidumbre difícil de cuantificar.

A continuación se expone la traducción al español de los 22 ítems de la declaración TREND 2010¹³, con un breve descripción de cada uno:

Título y resumen

1. Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado.

Introducción

Antecedentes

2. Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento.

Métodos

3. Participantes

- Criterios de selección de participantes, incluidos los criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (p. ej., ciudades, clínicas, sujetos).
- Métodos de reclutamiento (p. ej., derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.

4. Intervenciones

- Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se administraron, incluyendo específicamente: elemento/sustancia (¿qué fue lo que se administró?), método de administración (¿cómo se administró el elemento o la sustancia?), unidad de administración (¿cómo se agrupó a los sujetos durante el proceso de administración?, ¿quién administró la intervención?).
- Instalaciones en las que se administró la intervención.
- Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propusieron?, ¿cuánto tiempo se propuso que duraran?
- Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad?
- Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (p. ej., incentivos).

5. Objetivos

Objetivos específicos e hipótesis.

6. Variables

Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas. Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de

las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, como pruebas psicométricas o biométricas.

7. Tamaño de la muestra

Forma de determinar el tamaño de la muestra y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio.

8. Método de asignación

Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión (p. ej., formación de bloques, estratificación, minimización). Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria (p. ej., apareamiento).

9. Enmascaramiento

Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.

10. Unidad de análisis

Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención (p. ej., individuo, grupo o comunidad). Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia (p. ej., ajustando las estimaciones del error estándar mediante el efecto de diseño o utilizando un análisis multivariante).

11. Métodos estadísticos

Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.

Resultados

12. Flujo de pacientes

- Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama).
- Reclutamiento: número de participantes cribados, elegibles, no elegibles, que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio.
- Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio.
- Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas.
- Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (p. ej., pérdidas de seguimiento).

- Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada.
- Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos.

13. Reclutamiento

Fechas correspondientes a los periodos de reclutamiento y de seguimiento.

14. Datos basales

Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana.

15. Datos basales, equivalencia

Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales.

16. Análisis cuantitativo

- Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio, especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible.
- Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo.

17. Resultados y tendencias

- Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (*effect size*) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación.
- Inclusión de los resultados no modificados o negativos.
- Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan.

18. Análisis secundarios

Resumen de otros análisis efectuados, incluidos los análisis de subgrupos o los análisis restringidos, indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio.

19. Acontecimientos adversos

Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza).

Discusión

20. Interpretación

- Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, la

imprecisión de las determinaciones, los análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio.

- Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, los problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos.
- Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas.

21. Extrapolación

Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando los siguientes aspectos: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto.

22. Evidencias en conjunto

Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

En un artículo publicado en *Medicina Clínica*¹⁷ posteriormente se realiza una valoración de los puntos específicos de la declaración TREND y los puntos comunes con la declaración CONSORT de ECA:

Puntos específicos de TREND

- La teoría que justifica la intervención estudiada (2) y una descripción detallada (4) de ésta.
- Una definición exhaustiva de la población objetivo (1), del método empleado para reclutar la muestra (3) y del diseño experimental (8), especificando la unidad de asignación.
- El método empleado para decidir qué intervención se asigna a dicha unidad (8) y los métodos utilizados para reducir o controlar los posibles sesgos (11).
- La unidad en que se basa la recogida de datos (10) y, en especial, si ésta difiere de la unidad de asignación, y cómo se ha tenido en cuenta en el análisis dicha diferencia.
- Los métodos empleados para controlar la pérdida de información originada por los datos faltantes, y la descripción de los programas estadísticos (11).
- Comparaciones de los datos iniciales observados con los datos de las pérdidas de seguimiento y de la población objetivo (14), así como entre los grupos en comparación (15) (aspecto de especial relevancia, ya que su proveniencia de una población única no queda garantizada por la asignación al azar).
- Análisis de las variables intermedias en la cadena causal (17).
- Una discusión, aún más detallada, de la interpretación (20) y la extrapolación (21) de los resultados.

Puntos comunes con CONSORT

- La existencia de un protocolo pormenorizado que incluya tanto el análisis estadístico (11) de la variable principal (6) como el tamaño de muestra (7) requerido.
- La hipótesis que se desea contrastar (5) y su derivación de la teoría previa (2).

- Los métodos para homogeneizar los grupos: restricción (3), estratificación (8) o enmascaramiento (9).
- El rigor del seguimiento (12) y de la gestión de datos (6).

Bibliografía

1. González de Dios J, González Rodríguez P. Evaluación de artículos científicos sobre intervenciones terapéuticas. *Evid Pediatr*. 2006; 2: 90.
2. Vitorica CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health*. 2004; 94: 400-405.
3. Vallvé C. Revisión crítica del ensayo clínico pragmático. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121: 384-388.
4. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez P. Listas guía de comprobación de artículos científicos y la red EQUATOR. *Evid Pediatr*. 2011; 7: 47.
5. González de Dios J, González Muñoz M, Alonso A, Aleixandre R. Comunicación científica (XVIII). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (5): lista de comprobación de documentos. *Acta Pediatr Esp*. 2014; 72: e389-e392.
6. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008; 336: 1.472-1.474.
7. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996; 276: 637-639.
8. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285: 1.987-1.991.
9. Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 Supl 1: 21-27.
10. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010; 340: 698-702.
11. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137: 213-215.
12. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N; TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004; 94: 361-366.
13. Kirkwood B. Making public health interventions more evidence based. *BMJ*. 2004; 328: 966-967.
14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: c869.
15. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios (CONSORT CLUSTER). *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 Supl 1: 28-31.
16. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006; 295: 1.152-1.160.
17. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 Supl 1: 38-42.