

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Fundamentos de medicina basada en la evidencia

Listas guía de comprobación de intervenciones no aleatorizadas: declaración TREND

González de Dios J¹, Buñuel Álvarez JC², González Rodríguez MP³

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. (España).

²Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona. (España).

³CS Algete. Imsalud. Madrid. (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Palabras clave en inglés: checklist: methods; checklist: utilization; checklist: standards; clinical trial.

Palabras clave en español: listas guía: métodos; listas guía: utilización; listas guía: estándares; ensayo clínico.

Fecha de recepción: 20 de febrero de 2013 • **Fecha de aceptación:** 21 de febrero de 2013

Fecha de publicación del artículo: 6 de marzo de 2013

Evid Pediatr.2013;9:14.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez MP. Listas guía de comprobación de intervenciones no aleatorizadas: declaración TREND. Evid Pediatr. 2013;9:14.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:143>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

Listas guía de comprobación de intervenciones no aleatorizadas: declaración TREND

González de Dios J¹, Buñuel Álvarez JC², González Rodríguez MP³

¹Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. (España).

²Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona. (España).

³CS Algete. Imsalud. Madrid. (España).

Correspondencia: Javier González de Dios, javier.gonzalezdedios@gmail.com

Más allá del ensayo clínico aleatorizado: estudios de intervención no aleatorizados

El ensayo clínico (EC) es un estudio experimental y prospectivo en el cual 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 que presenta menores errores sistemáticos o sesgos, el EC constituye la mejor prueba científica para apoyar la eficacia de las intervenciones terapéuticas, ya sea directamente por 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, ponderando sus riesgos y efectos indeseables. 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 inferencia causal y 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 donde quieren aplicarse¹.

Así pues, el EC aleatorizado y controlado es el diseño *gold standard* en intervenciones terapéuticas. Y el hecho 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 son 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. 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.

Es una realidad que 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.

Por eso, después de haber revisado las listas de distribución de ensayos clínicos (CONSORT)⁴, revisiones sistemáticas (PRISMA)⁵, pruebas diagnósticas (STARD, QUADAS)^{6,7} y estudios observacionales (STROBE)⁸, hoy finalizamos esta serie con la lista guía de estudios de intervención no aleatorizados (TREND).

La declaración TREND paso a paso, ítem a ítem

TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) es una lista de comprobación publicada en 2004 por los Centers for Disease Control and Prevention y un grupo de editores de revistas, con el fin de dar recomendaciones que deben cumplir autores, revisores y editores de estudios de intervención no aleatorizados⁹. La publicación de la guía TREND aporta transparencia a la evaluación de intervenciones sobre la salud mediante estudios distintos de los ensayos clínicos¹⁰. 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.

A continuación se expone la traducción al español de los 22 ítems de la declaración TREND 2010⁹, con una 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/fundamentos**
2. Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento.

Métodos

- 3. Participantes
Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.
 - a. Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos).
 - b. Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo.
 - c. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.
- 4. Intervenciones
 - a. Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, 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?
 - b. Instalaciones en las que se administró la intervención.
 - c. Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propusieron? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran?
 - d. Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad?
 - e. Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: 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, tales como pruebas psicométricas o biométricas.
- 7. Tamaño muestral
Forma de determinar el tamaño muestral 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, un grupo o una

comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión (ejemplo: formación de bloques, estratificación, minimización). Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria (ejemplo: 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 (ejemplo: 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 (ejemplo: ajustando las estimaciones del error estándar mediante el efecto de diseño o utilizando 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
 - a. 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).
 - b. Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio.
 - c. Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio.
 - d. Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas.
 - e. Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento).
 - f. Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada.
 - g. 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. Compa-

ración 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
 - a. 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.
 - b. 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
 - a. 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.
 - b. Inclusión de los resultados no modificados o negativos.
 - c. 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 análisis de subgrupos o 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
 - a. Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio.
 - b. Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos.
 - c. Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas.
- 21. Extrapolación
Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: 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.

Un artículo publicado en *Medicina Clínica*¹¹, posteriormente, realiza una valoración de los puntos que son específicos de la declaración TREND y de los puntos que son comunes con la declaración CONSORT de EC aleatorizados.

1. Puntos específicos de TREND

- La teoría que justifica la intervención estudiada (2) y una descripción detallada (4) de esta.
- 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 posibles sesgos (11).
- La unidad en la que se basa la recogida de datos (10) y, en especial, si esta 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 extrapolación (21) de los resultados
- (estos aspectos se han especificado en el cuestionario TREND por medio de letra cursiva).

2. 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 muestral (7) requerido.
- La hipótesis que se desea contrastar (5) y su derivación de la teoría previa (2).
- Los métodos para homogeneizar los grupos, sea restricción (3), estratificación (8) o enmascaramiento (9).
- El rigor del seguimiento (12) y de la gestión de datos (6).

Así pues, cuando existen razones que impidan la realización de un EC controlado son necesarios los estudios de intervención no aleatorizados, 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 que se han hecho tradicionales en el ensayo aleatorizado, ni que la supresión de la aleatorización no introduzca un grado de incertidumbre difícil de cuantificar.

BIBLIOGRAFÍA

1. González de Dios J, González Rodríguez P. Evaluación de artículos científicos sobre intervenciones terapéuticas. *Evid Pediatr.* 2006;2:90.
2. Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health.* 2004;94:400-5.
3. Vallvé C. Revisión crítica de del ensayo clínico pragmático. *Med Clín (Barc).* 2003;121:384-8.
4. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez P. Listas guía de comprobación de ensayos clínicos: declaración CONSORT. *Evid Pediatr.* 2011;7:72.
5. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, Aparicio Rodrigo M. Listas guía de comprobación de revisiones sistemáticas y metaanálisis: declaración PRISMA. *Evid Pediatr.* 2011;7:97.
6. González Rodríguez MP, Velarde Mayol C. Listas guía de comprobación de estudios sobre pruebas diagnósticas incluidos en las revisiones sistemáticas: declaración QUADAS. *Evid Pediatr.* 2012;8:20.
7. González Rodríguez MP, Velarde Mayol C. Lista de comprobación de estudios sobre precisión de pruebas diagnósticas: declaración STARD. *Evid Pediatr.* 2012;8:43.
8. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez P. Listas guía de comprobación de estudios observacionales: declaración STROBE. *Evid Pediatr.* 2012;8:65.
9. 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;94:361-6.
10. Kirkwood B. Making public health interventions more evidence based. *BMJ.* 2004;328:966-7.
11. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). *Med Clin (Barc).* 2005;125(Supl. I):38-42.