

LECTURA CRÍTICA D'UN ARTICLE CIENTÍFIC, AMB ESPECIAL ÈMFASI EN LA VALORACIÓ DE L'ASSAIG CLÍNIC

Emília Sánchez

Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna, Universitat Ramon Llull

Resum

La valoració crítica de la literatura biomèdica és fonamental per als professionals de la salut; els ajuda a gestionar la informació científica que reben, seleccionar la que és important per a la pràctica clínica i contribuir a mantenir actualitzats els seus coneixements. En aquest article es presenten les fases de la lectura crítica, incloent-hi la revisió metodològica dels diferents dissenys d'estudis epidemiològics, i es fa un èmfasi especial en l'assaig clínic comparatiu i aleatoritzat. Per facilitar el procés de valoració dels estudis publicats, es proporcionen al lector, d'una banda, instruments que faciliten l'avaluació dels dissenys emprats en els diversos tipus de recerca i, de l'altra, es recorden i interpreten les mesures d'associació o d'efecte que s'utilitzen per avaluar els resultats de les intervencions en el marc d'un assaig clínic.

Paraules clau: Lectura crítica, dissenys epidemiològics, assaig clínic comparatiu i aleatoritzat.

Introducció

La lectura crítica de la bibliografia científica forma part del procés de la pràctica basada en l'evidència i és essencial per als professionals de la salut. Aquesta pràctica està fonamentada en el moviment de la medicina basada en l'evidència, denominada també medicina basada en proves, originat en la McMaster University a l'entorn de 1990, i pretén que totes les decisions sobre diagnòstic, pronòstic, etiologia i terapèutica es recolzin en evidències sòlides procedents de la recerca clinicoepidemiològica de la millor qualitat disponible. El coneixement derivat de la investigació ha d'anar acompanyat de l'experiència dels professionals de la salut, de les característiques de l'entorn i dels mitjans a l'abast, i de les preferències dels pacients^{1,2}.

En aquest procés d'atenció i cura dels pacients, la lectura crítica ajuda els professionals a gestionar l'excés d'informació que es genera a diari, i els permet identificar els articles científics relle-

vants i mantenir els seus coneixements actualitzats. Així mateix, la lectura crítica requereix de la familiarització amb una sèrie de conceptes específics de l'àrea d'interès per tal de poder reconèixer aspectes clau del treball que es vol revisar, posicionar-se davant dels arguments, resultats, deduccions i interpretacions presentats pels autors, i concloure sobre la seva fiabilitat, utilitat pràctica i aplicabilitat^{3,4}.

Lectura crítica

La valoració o avaluació crítica (critical appraisal) de la literatura científica és la capacitat per verificar la validesa i l'aplicabilitat clínica dels resultats de la recerca publicats, amb l'objectiu d'incorporar-los a la pràctica diària per millorar l'atenció als pacients i la qualitat de l'assistència⁵.

Per començar, cal tenir clares la pregunta de recerca (objectiu del treball) i l'estratègia de resposta utilitzada (disseny de l'estudi). Els diferents dissenys d'estudi proporcionen determinats nivells d'evidència científica [taula 1] a la recerca⁶ i, si no s'han produït biaixos i la grandària de la mostra és adequada, confeïxen validesa als resultats obtinguts⁷. Per tant, en cada article, caldrà revisar amb molt detall la secció de metodologia perquè és la part més important del treball a l'hora de valorar les troballes. Per dur a terme aquesta tasca són molt útils els qüestionaris i llistats de comprovació o checklists, específics per a cada tipus de disseny [taula 2]; malgrat que alguns d'ells estan dissenyats per millorar la publicació dels estudis, tots són adients per ajudar a no oblidar cap dels aspectes clau dels dissenys. També es disposa de bibliografia adreçada a la formació continuada dels professionals de salut [taula 3].

A l'hora de fer la lectura crítica, hi ha tres punts fonamentals a valorar: la validesa interna de l'estudi, els resultats de la recerca i la possible extrapolaració de les troballes a la vida real en un entorn assistencial concret.

La validesa interna del treball implica adequació i correcció metodològiques. Per avaluar-la caldrà determinar, primer, si el disseny d'estudi emprat és el més adient per respondre la pregunta de recerca i assolir l'objectiu i, després, si s'ha desenvolupat correctament. Cada disseny té característiques metodològiques diferents i el més idoni per a cada cas proporciona la millor evidència científica⁸. Així, per exemple, si es vol conèixer la història natural d'una malaltia, la seva evolució o el pronòstic, la millor opció és fer el seguiment dels pacients mitjançant un estudi de cohorts; si l'interès està en l'associació entre potencials factors o exposicions de risc i l'aparició d'un determinat problema de salut, caldrà dissenyar un estudi de cohorts, mentre que si l'associació que es vol valorar és entre la presència d'un problema de salut i els potencials factors de risc, el disseny adient és el d'un estudi de casos i controls; si es desitja conèixer la validesa d'una prova diagnòstica o de cribratge, el disseny indicat és el d'un estudi transversal; i, si el propòsit és valorar el resultat d'una intervenció, la millor evidència la proporciona l'assaig clínic. Quant a la correcció metodològica en el desenvolupament del treball, les qüestions relacionades amb els criteris de selecció de la població d'estudi, la grandària mostral o la pos-

sible existència de biaixos, entre d'altres, són cabdals; els errors en aquestes àrees comprometen la validesa interna de l'estudi.

Els estudis individuals, a vegades, no proporcionen respostes definitives o concloents a les preguntes de recerca clínica que els han generat, fins i tot, poden mostrar resultats contradictoris. Per aquest motiu, i en el marc de la medicina basada en l'evidència, es va plantejar la necessitat de fer revisions sistemàtiques de la literatura mèdica i sintetitzar-ne els resultats. La metanàlisi no és un disseny d'estudi en el sentit més estricte de la paraula, sinó un conjunt de tècniques estadístiques que combinen els resultats de diferents estudis individuals que tenen el mateix disseny i un objectiu comú; les dades d'aquests estudis s'integren i analitzen per tal d'obtenir una única estimació quantitativa que sintetitza la mesura de l'efecte estudiat⁹.

Els resultats de la recerca s'han de valorar en funció de la pregunta i el disseny escollit. Cal posar atenció en la presentació de mesures, tant de freqüència (prevalença i incidència) com d'associació (la força en forma de riscos relatius o *odds ratios* i l'impacte en termes de riscos atribuïbles), en la precisió de les estimacions (interval de confiança) i en les probabilitats acompanyants (valors "p"). És important recordar que l'existència de resultats estadísticament significatius no indica, necessàriament, que aquests siguin clínicament rellevants^{10,11}.

L'extrapolació o generalització dels resultats té a veure amb la validesa externa de l'estudi. Per valorar-la, cal avaluar com difereixen les característiques de la població estudiada de les de la població general o de la població a la qual es volen aplicar els resultats obtinguts, tant en termes demogràfics o clínics com pel que fa al tipus d'entorn assistencial i als aspectes culturals que poden determinar les preferències dels pacients¹².

Fins ara, s'han descrit de manera generalitzada els punts principals que ha de cobrir la lectura crítica. A partir d'aquest moment, i atès el perfil de professional de salut al qual s'adreça el BIT, l'atenció es centrarà en un tipus de disseny de recerca quantitativa, l'assaig clínic comparatiu i aleatoritzat (en anglès, *randomized controlled trial*, RCT), que està considerat el patró d'or a l'hora d'avaluar l'efecte d'una intervenció en salut, sigui preventiva, terapèutica, rehabilitadora o pal·liativa¹³.

Taula 1. Nivells d'evidència

Nivell	Tipus d'estudi (evidència, prova)
1++	Metanàlisis d'alta qualitat o revisions sistemàtiques d'assaigs clínics comparatius i aleatoritzats, o assaigs clínics comparatius i aleatoritzats amb molt poc risc de biaix
1+	Metanàlisis o revisions sistemàtiques d'assaigs clínics comparatius i aleatoritzats ben realitzats o assaigs clínics comparatius i aleatoritzats ben realitzats amb poc risc de biaix
1-	Metanàlisis o revisions sistemàtiques d'assaigs clínics comparatius i aleatoritzats, o assaigs clínics comparatius i aleatoritzats amb alt risc de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls d'alta qualitat amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb risc baix de biaix i amb probabilitat moderada d'establir una relació causal
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu de relació no causal
3	Estudis no analítics, com informes de casos i sèries de casos
4	Opinió d'experts

Adaptat de: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁶

Taula 2. Checklists per a la valoració crítica dels dissenys d'estudis quantitius

Critical Appraisal Skills Programme (CASP), <http://www.casp-uk.net/> i CASPe (CASP, en castellà), <http://www.redcaspe.org/>

– Per a dissenys de cohorts, de casos i controls, assaigs clínics, revisions sistemàtiques, proves diagnòstiques, avaluació econòmica, etc.

Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), <http://www.cebm.net/critical-appraisal/>

– Per a assaigs clínics de tractaments, estudis de proves diagnòstiques, estudis sobre pronòstic i revisions sistemàtiques.

Strengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology (STROBE), <http://www.strobe-statement.org/>

– Per a dissenys transversals, de cohorts, de casos i controls i, també, resums de congressos.

Consolidated Standards Of Reporting Trials Group (CONSORT), <http://www.consort-statement.org/>

– Per a assaigs clínics amb tractaments farmacològics i no farmacològics, estudis d'equivalència i estudis de no inferioritat, entre d'altres.

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), <http://www.prisma-statement.org/>

– Per a revisions sistemàtiques i metanàlisis, especialment d'assaigs clínics comparatius i aleatoritzats.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>

– Manual per al desenvolupament d'una guia de pràctica clínica que inclou llistats per als diferents dissenys d'estudis.

Taula 3. Recursos bibliogràfics per a la lectura crítica d'articles biomèdics

Sèrie d'articles (i llibre) de la col·lecció "User's guides to the medical literature", publicats per la revista JAMA (<http://jamaevidence.mh-medical.com/book.aspx?bookID=847>)

Sèrie d'articles (i llibre) de la col·lecció "How to read a paper", publicats per la revista BMJ (<http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/how-read-paper>)

Sèrie d'articles de la col·lecció "Fonaments metodològics", publicats per la revista Pediatria Catalana (2002-2003) (<http://webs.academia.cat/societats/pediatria/lasocietat/PedCat/index.htm>)

Assaig clínic comparatiu i aleatoritzat

L'assaig clínic comparatiu i aleatoritzat és un estudi clínic experimental en el qual els participants són assignats de manera aleatòria a un grup que rebrà la intervenció que es vol avaluar (grup d'estudi, d'intervenció o de tractament) o a un grup que no rebrà cap intervenció, rebrà les cures habituals o rebrà un placebo (grup de comparació o grup control). Els participants de l'assaig són seleccionats d'acord amb uns criteris d'inclusió i d'exclusió, assignats al grup d'estudi o al grup control i seguits de la mateixa manera durant un temps determinat per veure els resultats de les intervencions realitzades. L'assignació a cadascun dels grups és preferible que sigui a l'atzar (*random allocation*) per garantir una distribució similar dels participants i les seves característiques, conegudes i desconegudes, en els grups que s'hauran de comparar; d'aquesta manera, si s'observen diferències en els resultats, es pot assumir que es deuen a l'efecte de la intervenció rebuda atès que aquesta és l'única diferència entre ells⁵.

La qualitat dels aspectes metodològics de l'assaig clínic es pot avaluar de manera ràpida i eficient mitjançant l'escala de Jadad que considera tres aspectes molt relacionats amb la probabilitat de biaixos: l'aleatorització, l'emascament i les pèrdues de seguiment¹⁴. **Per garantir la validesa interna de l'estudi, a més dels criteris de selecció i del tipus d'assignació, així com de l'emascament o cec de la intervenció i l'existència de pèrdues, cal valorar la grandària mostral, l'anàlisi de les dades, l'estimació de la mesura de l'efecte de la intervenció i la presentació dels resultats¹⁵.**

Grandària mostral

Per poder detectar l'efecte d'una intervenció, si és que existeix, cal estudiar un nombre mínim d'individus. El càlcul de la grandària mostral indica quants individus s'han d'incloure en cada grup per tenir una bona probabilitat d'observar una diferència real entre ells; per això, a més d'indicar la magnitud de la diferència que es desitja observar, el càlcul de la mostra inclou el nivell de confiança o seguretat (1- α) i el poder estadístic (1- β). La diferència, que ha de ser clínicament rellevant i estar basada en estudis previs, pot expressar-se com a diferència absoluta o relativa. La confiança de l'estudi s'estableix, habitualment, en el 95% expressant que la probabilitat de cometre un error α o de tipus I és del 0,05. En base a aquest valor, si es conclou que les intervencions que es comparen són diferents quan en realitat no ho són, s'està cometent un error (fals positiu) en considerar que hi ha diferència entre les dues intervencions. El poder o la potència estadística s'acostuma a establir al voltant del 80%, i indica que el risc de cometre un error β o error tipus II és del 20% (0,20); per tant, assenyalat la probabilitat d'error en considerar que no existeix una diferència significativa entre les dues intervencions quan en realitat existeix (fals negatiu). Finalment, a l'hora d'estimar la grandària mostral, cal tenir en compte en el càlcul les possibles pèrdues en el seguiment que es poden produir¹⁶.

Anàlisi de les dades

L'anàlisi de les dades d'un assaig clínic permet dues aproximacions o estratègies: per intenció de tractar (*intention-to-treat analysis*) i per protocol. L'anàlisi per intenció de tractar avalua tots els participants inclosos a l'estudi i compara els resultats dels grups tal com van ser assignats a l'inici de la recerca, independentment de la seva adherència a la intervenció, l'abandonament de l'assaig o la finalització del seguiment establert; es tracta d'una opció que manté la comparabilitat entre els grups, evita els biaixos, els seus resultats s'assemblen força als de la pràctica clínica habitual (efectivitat) i, malgrat ser més conservadora, és alhora més robusta; per això, està considerada com l'estàndard d'anàlisi per alguns autors. En canvi, l'anàlisi per protocol fa la comparació únicament entre els individus que han completat de manera estricta el tractament i el seguiment a què van ser assignats a l'inici de l'assaig, tal com indicava el protocol original, sense tenir en compte les pèrdues que s'han produït durant el seguiment; els resultats proporcionen una estimació de la veritable eficàcia de la intervenció, però no representen la situació en la pràctica clínica i, habitualment, sobreestimen el seu efecte¹⁷.

Mesura de l'efecte

Per mesurar l'efecte de la intervenció (*effect size*) s'ha de quantificar el resultat (*outcome*) en cadascun dels grups en estudi i comparar-los entre ells^{18, 19}. Una manera sistemàtica de dur a terme aquestes estimacions és la següent:

En primer lloc, es calcula el risc o la probabilitat de presentació de l'esdeveniment d'interès (R), dividint el nombre d'esdeveniments apareguts pel nombre total d'individus, tant en el grup de tractament o intervenció com en el grup de comparació o control (RTT i RCTRL, respectivament), tenint en compte el temps o durada de la intervenció.

A continuació, per fer la comparació, s'estima el risc relatiu o la raó de riscos (RR), dividint el risc observat en el grup de tractament pel risc presentat pel grup de control ($RR = RTT / RCTRL$).

També es pot calcular la reducció (o l'increment) del risc de manera absoluta. Tenint en compte que si s'espera un efecte beneficiós de la intervenció, el valor de l'RTT hauria de ser menor que el de l'RCTRL i, per tant, l'RR seria inferior a 1 ($RR < 1$). En conseqüència, la reducció absoluta del risc, RAR o diferència de riscos, s'obté restant l'RCTRL de l'RTT ($RAR = RCTRL - RTT$) i indica en quina magnitud la intervenció redueix el risc de l'esdeveniment.

La reducció del risc es pot valorar en termes relatius i representa la proporció d'individus que s'estalvien l'esdeveniment com a conseqüència d'haver rebut la intervenció en estudi en lloc de rebre el tractament del grup control. La reducció relativa del risc (RRR) es calcula dividint l'RAR per l'RCTRL ($RRR = RAR / RCTRL = (RCTRL - RTT) / RCTRL$) i s'interpreta com la quantitat o proporció del risc que es redueix com a resultat de la intervenció.

Finalment, l'RAR permet estimar el nombre de persones que caldria tractar amb la intervenció en estudi per tal d'evitar o prevenir la presentació de l'esdeveniment en un individu (number needed to treat, NNT); aquest nombre és l'invers del valor de l'RAR ($NNT = 1/RAR$) i com més petit resulta, més eficaç és la intervenció o el tractament estudiat; l'NNT ideal seria 1, és a dir, cada persona tractada es beneficiaria de la intervenció.

Presentació dels resultats

Les mesures de l'efecte de la intervenció que s'han descrit són estimacions puntuals del seu risc o benefici. La presentació ha d'anar acompanyada d'una indicació de la seva precisió, és a dir, del grau en el qual mesuraments repetits sota condicions sense canvis mostrarien els mateixos resultats (reproductibilitat, *reproducibility*, o repetibilitat, *repeatability*). Aquesta indicació es fa en forma d'un interval de confiança, habitualment del 95% (IC 95%), que consisteix en un seguit de valors al voltant de l'estimació puntual limitats per dos extrems, inferior i superior; com més estret és l'IC, més precisa és l'estimació. L'IC 95% explica que la probabilitat o confiança que el veritable valor de la variable que s'estudia (mitjana, risc, etc.) es trobi dins dels límits de l'esmentat interval és del 95%; en unes altres paraules, si l'estudi es repetís en condicions similars 100 vegades, en 95 d'elles el veritable valor de la variable es trobaria dins dels marges de l'interval. Quan es comparen dos grups, com en el cas de l'assaig clínic, l'IC proporciona la força i la direcció de l'efecte de la intervenció. Així, si l'IC de l'RR conté el valor 1 es conclou que no hi ha efecte ($RTT = RCTRL$) i que els resultats no són estadísticament significatius; en canvi, si els límits inferior i superior de l'IC es troben ambdós per sobre o per sota d'1, indiquen que els resultats de la intervenció en el grup de tractament són estadísticament diferents dels observats en el grup de comparació. De la mateixa manera, quan l'IC de l'RAR inclou el valor 0, l'efecte de la intervenció és nul ($RTT = RCTRL$) i la diferència de risc entre els dos grups no és estadísticament significativa. En resum, els IC proporcionen amb una confiança raonable un rang de valors entre els quals hi ha el veritable resultat, indiquen la direcció i la magnitud de la diferència entre els dos grups estudiats i expressen la significació estadística.

La significació estadística també es pot establir mitjançant els valors "p" (p-value) que expliquen la probabilitat que el resultat que es descriu s'hagi produït per atzar; la interpretació s'ha de fer en el context de l'error α o error de tipus I establert en el disseny de l'estudi. Per tant, si aquest és del 5%, el valor corresponent de "p" per ser estadísticament significatiu és $< 0,05$ i s'interpreta com que la probabilitat que el resultat obtingut s'hagi produït per atzar és molt baixa, 0,05 o inferior; és a dir, com més petit sigui el valor "p", menor és la probabilitat que els resultats es deguin a l'atzar. El valor "p" no parla de l'eficàcia de la intervenció ni de si l'efecte en el grup de tractament és, per exemple, major que en el grup control; senzillament indica, quan és $< 0,05$, que en un dels grups l'efecte del tractament és significativament diferent al de l'altre, sense assenyalar ni la magnitud ni la direcció de la diferència.

En síntesi, tot i que els IC són més informatius que els valors "p", ambdós proporcionen informació que es complementa i, per aquest motiu, hi ha autors que aconsellen que es publiquin tots dos²⁰. A manera d'exemple, a la taula 4 es reproduïx la presentació dels resultats d'un assaig clínic publicat a la literatura mèdica en termes de mesures absolutes i relatives acompanyades dels intervals de confiança corresponents.

Una vegada s'ha comprovat que l'assaig clínic s'ha dut a terme seguint una metodologia rigorosa i els seus resultats són vàlids, és important reflexionar a l'entorn de la generalització o extrapolació d'aquests resultats a la població habitual a la clínica (validesa externa)²¹. Normalment, els participants escollits per a l'assaig estan molt ben seleccionats i no representen la població atesa en la pràctica diària que difereix d'ells quant a gravetat de la malaltia, presència de comorbiditats, durada del procés o

Taula 4. Exemple de presentació de mesures de l'efecte absolutes i relatives

Les dades que es presenten formen part dels resultats de l'estudi de l'OSIRIS Collaborative Group sobre infants amb insuficiència respiratòria o amb risc elevat de patir-la i el paper d'un tensioactiu sintètic administrat precoçment o de forma retardada. Com que el resultat principal de l'estudi és binari (sí/no), cal presentar les mesures de l'efecte, tant en format relatiu (RR) com absolut (RAR), i els seus intervals de confiança.

	Percentatge (n)			
	Administració precoç (n = 1.344)	Administració selectiva retardada (n = 1.346)	Raó de riscos, RR (IC 95%)	Diferència de riscos, RAR (IC 95%)
Resultat principal				
Mort o dependència de l'oxigen en la "data probable de part"	31,9 (429)	38,2 (514)	0,84 (0,75 a 0,93)	-6,3 (-9,9 a -2,7)

Aquests resultats indiquen que el risc de dependència de l'oxigen o mort en els infants que van rebre el tensioactiu sintètic de manera precoç, en comparació amb els que el van rebre selectivament més tard, es va reduir el 16% (IC 95% 25%-7%) i, també, que l'administració precoç del tensioactiu sintètic a 16 infants hauria evitat la mort d'1 nadó o la seva dependència de l'oxigen (NNT = 1 / RAR = 1 / 0,063 = 16).

Adaptat de: Moher D et al.²³

tractaments anteriors, entre d'altres variables. Tampoc són comparables els nivells d'adherència o compliment en situació ideal o òptima (assaig) i en situació real (pràctica clínica habitual), ni les preferències a l'hora de triar un tractament. L'elegància del disseny i els mètodes emprats en un assaig clínic s'han d'anivellar amb la rellevància de la recerca i els seus resultats, també en termes poblacionals d'efectivitat, eficiència i equitat²².

Per acabar, com en tot treball científic, els autors han de revelar la font de finançament que ha permès dur a terme l'assaig, així com el nivell d'influència del patrocinador, tant si n'hi ha hagut com si no, en les diferents fases de l'estudi, des del disseny fins a la redacció del manuscrit. De la mateixa manera, cal declarar l'absència o la presència de conflictes d'interès potencials.

Cadascun dels aspectes descrits i comentats sobre l'assaig clínic es troben argumentats en detall al document elaborat per la iniciativa CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)²³. La declaració CONSORT, adreçada a millorar la qualitat dels articles i informes sobre assaigs clínics, inclou una llista de comprovació i un diagrama de flux que ajuden a la valoració crítica i la interpretació dels assaigs clínics; la majoria de revistes mèdiques i grups editorials ratifiquen aquesta declaració.

Conclusions

Tot seguit es recullen els aspectes o punts clau que cal revisar amb atenció a l'hora de fer la lectura crítica d'un article científic el disseny del qual és el d'un assaig clínic comparatiu i aleatoritzat [4, 14]:

Càlcul de la grandària mostral, valorant el nivell de confiança i poder estadístic emprats per fer l'estimació.

Assignació dels participants, revisant si es descriu la presència d'aleatorització, el mètode d'aleatorització i l'adequació del mètode d'assignació a cadascun dels grups. Emmascarament o cec, examinant si en l'estudi s'identifica la tècnica, es descriu el mètode d'emascarament, i si aquest és l'adequat.

Seguiment dels participants, incloent-hi la descripció de les pèrdues de seguiment i abandonaments durant l'estudi, el grau de compliment (o nivell d'adherència a la intervenció) i la presentació d'efectes adversos, en tots els grups d'estudi.

Recollida de dades, que ha de ser sistemàtica, mitjançant instruments validats, evitant biaixos.

Presentació dels resultats, de forma clara, adient i precisa, mostrant els diferents tipus d'anàlisi i les mesures de l'efecte obtingudes (relatives i absolutes, amb els intervals de confiança corresponents).

Aplicabilitat de les troballes a la població, considerant la possibilitat d'extrapolació o generalització i la validesa externa.

Bibliografia

1. Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol.* 1997; 21:3-5.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992; 268: 2420-2425.
3. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1993;270:2093-2095.
4. University College London. Critical appraisal of a journal article. Disponible a: <https://www.ucl.ac.uk/ich/support-services/library/training-material/critical-appraisal> [consulta: 17 de març de 2017].
5. Last JM, Spasoff RA, Harris SS (eds). *A Dictionary of Epidemiology* (4th Ed). New York: Oxford University Press; 2001.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2015.
7. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med.* 2016; 21:125-127.
8. Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ.* 1997; 315:1636.
9. Uman LS. Systematic reviews and meta-analyses. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011; 20: 57-59.
10. Bhardwaj SS, Camacho F, Derraw A, Fleischer AB, Feldman SR. Statistical significance and clinical relevance. *Arch Dermatol.* 2004; 140:1520-1523.
11. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. Common pitfalls in statistical analysis: Clinical versus statistical significance. *Perspect Clin Res.* 2015; 6(3): 169-170.
12. O'Connor DP, Brinker MR. Challenges in outcome measurement: clinical research perspective. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(11):3496-503.
13. Bothwell LE, Greene JA, Podolsky SH, Jones DS. Assessing the Gold Standard — Lessons from the History of RCTs. *N Engl J Med* 2016; 374:2175-2181.
14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials.* 1996;17:1-12.
15. Kendall JM. Designing a research project: randomised controlled trials and their principles. *Emerg Med J.* 2003; 20:164-168.
16. Zhong B. How to calculate sample size in randomized controlled trial? *J Thorac Dis.* 2009; 1:51-54.
17. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per protocol analysis. *Perspect Clin Res.* 2016; 7(3): 144-146.
18. Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects. Implications for managed care. *P T.* 2008; 33(12): 700-703, 710-711.
19. McGough JJ, Faraone SV. Estimating the size of treatment effects: Moving beyond p values. *Psychiatry (Edmont).* 2009; 6(10):21-29.
20. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. Common pitfalls in statistical analysis: "P" values, statistical significance and confidence intervals. *Perspect Clin Res.* 2015; 6(2):116-117.
21. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?." *Lancet* 2005; 365:82-93.
22. Starfield B. Internal elegance and external relevance. *JAMA.* 1998; 280 (11):1006-1008.
23. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010; 340:c869.

A un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Informes i dictàmens del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut:

- Tianeptina: tractament de la depressió major en adults.

Recomanacions, avaluacions i guies

- Noves consultes farmacoterapèutiques publicades al CIM Virtual del CedimCat, servei en línia de consultes de medicaments per a professionals:
 - AINE intravenós d'elecció en el dolor postoperatori en pacients pediàtrics
 - Selecció d'IBP
 - Quin és l'antidepressiu d'elecció en cas d'embaràs?
 - Tractament farmacològic de la colitis ulcerosa
- Els medicaments biosimilars: aspectes clínics i reguladors. TeraplCS. Institut Català de la Salut.

Seguretat en l'ús de medicaments

- Medicaments i fractures en la gent gran. Servei Català de la Salut i Fundació Institut Català de Farmacologia.
- Joc patològic induït per medicaments per tractar la malaltia de Parkinson / Deu principis per evitar els efectes adversos en el fetus exposat a medicaments durant l'embaràs. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.

Altres

- Xarxa de farmàcies sentinella de Catalunya. Departament de Salut i Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya.

Data de redacció: **Maig 2017**

En el proper número: **Insuficiència cardíaca i altres trastorns cardíacs. Paper dels fàrmacs.**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Joaquín Delgado

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, M. Àngels Parada, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Roser Martínez

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

