

LECTURA CRÍTICA DE UN ARTÍCULO CIENTÍFICO, CON ESPECIAL ÉNFASIS EN LA VALORACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

Emília Sánchez

Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna, Universidad Ramon Llull

Resumen

La valoración crítica de la literatura biomédica es fundamental para los profesionales de la salud; les ayuda a gestionar la información científica que reciben, seleccionar la que es importante para la práctica clínica y contribuir a mantener actualizados sus conocimientos. En este artículo se presentan las fases de la lectura crítica, incluyendo la revisión metodológica de los diferentes diseños de estudios epidemiológicos, haciendo énfasis en el ensayo clínico comparativo y aleatorizado. Para facilitar el proceso de valoración de los estudios publicados, se proporcionan al lector, por un lado, instrumentos que facilitan la evaluación de los diseños utilizados en los diversos tipos de investigación y, por otro, se recuerdan e interpretan las medidas de asociación o de efecto que se utilizan para evaluar los resultados de las intervenciones en el marco de un ensayo clínico.

Palabras clave: Lectura crítica, diseños epidemiológicos, ensayo clínico comparativo y aleatorizado.

Introducción

La lectura crítica de la bibliografía científica forma parte del proceso de la práctica basada en la evidencia y es esencial para los profesionales de la salud. Esta práctica está fundamentada en el movimiento de la medicina basada en la evidencia, denominada también medicina basada en pruebas, originada en la McMaster University en torno a 1990, y pretende que todas las decisiones sobre diagnóstico, pronóstico, etiología y terapéutica se apoyen en evidencias sólidas procedentes de la investigación clínicoepidemiológica de la mejor calidad disponible. El conocimiento derivado de la investigación debe ir acompañado de la experiencia de los profesionales de la salud, de las características del entorno y de los medios al alcance, y de las preferencias de los pacientes^{1,2}.

En este proceso de atención y cuidado de los pacientes, la lectura crítica ayuda a los profesionales a gestionar el exceso de

información que se genera a diario, y les permite identificar los artículos científicos relevantes y mantener sus conocimientos actualizados. Asimismo, la lectura crítica requiere la familiarización con una serie de conceptos específicos del área de interés para poder reconocer aspectos clave del trabajo que se quiere revisar, posicionarse ante los argumentos, resultados, deducciones e interpretaciones presentados por los autores, y concluir sobre su fiabilidad, utilidad práctica y aplicabilidad^{3,4}.

Lectura crítica

La valoración o evaluación crítica (*critical appraisal*) de la literatura científica es la capacidad para verificar la validez y la aplicabilidad clínica de los resultados de la investigación publicados, con el objetivo de incorporar a la práctica diaria para mejorar la atención a los pacientes y la calidad de la asistencia⁵.

Para empezar, hay que tener claras la pregunta de investigación (objetivo del trabajo) y la estrategia de respuesta utilizada (diseño del estudio). Los diferentes diseños de estudio proporcionan determinados niveles de evidencia científica [tabla 1] en investigación⁶ y, si no se han producido sesgos y el tamaño de la muestra es adecuado, confieren validez a los resultados obtenidos⁷. Por tanto, en cada artículo, habrá que revisar con mucho detalle la sección de metodología porque es la parte más importante del trabajo para valorar los hallazgos. Para llevar a cabo esta tarea son muy útiles los cuestionarios y listados de comprobación o checklists, específicos para cada tipo de diseño [tabla 2]; aunque algunos de ellos están diseñados para mejorar la publicación de los estudios, todos son adecuados para ayudar a no olvidar ninguno de los aspectos clave de los diseños. También se dispone de bibliografía dirigida a la formación continuada de los profesionales de salud [tabla 3].

En el momento de hacer la lectura crítica, hay tres puntos fundamentales a valorar: la validez interna del estudio, los resultados de la investigación y la posible extrapolación de los hallazgos en la vida real en un entorno asistencial concreto.

La validez interna del trabajo implica la adecuación y corrección metodológicas. Para evaluarla habrá que determinar, primero, si el diseño del estudio empleado es el más adecuado para responder la pregunta de investigación y alcanzar el objetivo y, después, si se ha desarrollado correctamente. Cada diseño tiene características metodológicas diferentes y el más idóneo para cada caso proporciona la mejor evidencia científica⁸. Así, por ejemplo, si se quiere conocer la historia natural de una enfermedad, su evolución o el pronóstico, la mejor opción es hacer el seguimiento de los pacientes mediante un estudio de cohortes; si el interés está en la asociación entre potenciales factores o exposiciones de riesgo y la aparición de un determinado problema de salud, habrá que diseñar un estudio de cohortes, mientras que si la asociación que se quiere valorar es entre la presencia de un problema de salud y los potenciales factores de riesgo, el diseño conveniente es el de un estudio de casos y controles; si se desea conocer la validez de una prueba diagnóstica o de cribado, el diseño indicado es un estudio transversal; y, si el propósito es valorar el resultado de una intervención, la mejor evidencia la proporciona el ensayo clínico. En cuanto a la corrección metodológica en el desarrollo del trabajo, las cuestiones relacionadas con los criterios de selección de la población de estudio, el tamaño muestral o la posible existencia de sesgos,

entre otros, son primordiales; los errores en estas áreas comprometen la validez interna del estudio.

Los estudios individuales, a veces, no proporcionan respuestas definitivas o concluyentes a las preguntas de investigación clínica que los han generado, incluso, pueden mostrar resultados contradictorios. Por este motivo, y en el marco de la medicina basada en la evidencia, se planteó la necesidad de hacer revisiones sistemáticas de la literatura médica y sintetizar los resultados. El metanálisis no es un diseño de estudio en el sentido más estricto de la palabra, sino un conjunto de técnicas estadísticas que combinan los resultados de diferentes estudios individuales que tienen el mismo diseño y un objetivo común; los datos de estos estudios se integran y analizan para obtener una única estimación cuantitativa que sintetiza la medida del efecto estudiado⁹.

Los resultados de la investigación se valorarán en función de la pregunta y el diseño elegido. Hay que poner atención en la presentación de medidas, tanto de frecuencia (prevalencia e incidencia) como de asociación (la fuerza en forma de riesgos relativos o *odds ratios* y el impacto en términos de riesgos atribuibles), en la precisión de las estimaciones (intervalos de confianza) y en las probabilidades acompañantes (valores "p"). Es importante recordar que la existencia de resultados estadísticamente significativos no indica, necesariamente, que estos sean clínicamente relevantes^{10,11}.

La extrapolación o generalización de los resultados tiene que ver con la validez externa del estudio. Para valorarla, hay que evaluar como difieren las características de la población estudiada de las de la población general o de la población a la que se quieren aplicar los resultados obtenidos, tanto en términos demográficos o clínicos como en cuanto al tipo de entorno asistencial y los aspectos culturales que pueden determinar las preferencias de los pacientes¹².

Hasta ahora, se han descrito de manera generalizada los puntos principales que debe cubrir la lectura crítica. A partir de este momento, y dado el perfil del profesional de salud al que se dirige el BIT, la atención se centrará en un tipo de diseño de investigación cuantitativa, el ensayo clínico comparativo y aleatorizado (en inglés, *randomized controlled trial*, RCT), que está considerado el patrón de oro en el momento de evaluar el efecto de una intervención en salud, sea preventiva, terapéutica, rehabilitadora o paliativa¹³.

Tabla 1. Niveles de evidencia

Nivel	Tipo de estudio (evidencia, prueba)
1++	Metanálisis de alta calidad o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, o ensayos clínicos controlados y aleatorizados con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados bien realizados o ensayos clínicos controlados y aleatorizados bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metanálisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, o ensayos clínicos controlados y aleatorizados con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con probabilidad moderada de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de relación no causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Adaptado de: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁶

Tabla 2. Checklists para la valoración crítica de los diseños de estudios cuantitativos

Critical Appraisal Skills Programme (CASP), <http://www.casp-uk.net/> y CASPe (CASP, en castellano), <http://www.redcaspe.org/>
– Para diseños de cohortes, de casos y controles, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, pruebas diagnósticas, evaluación económica, etc.

Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), <http://www.cebm.net/critical-appraisal/>
– Para ensayos clínicos de tratamientos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios sobre pronóstico y revisiones sistemáticas.

Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), <http://www.cebm.net/critical-appraisal/>
– Para ensayos clínicos de tratamientos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios sobre pronóstico y revisiones sistemáticas.

Consolidated Standards Of Reporting Trials Group (CONSORT), <http://www.consort-statement.org/>
– Para ensayos clínicos con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, estudios de equivalencia y estudios de no inferioridad, entre otros.

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), <http://www.prisma-statement.org/>
– Para revisiones sistemáticas y metanálisis, especialmente de ensayos clínicos comparativos y aleatorizados.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>
– Manual para el desarrollo de una guía de práctica clínica que incluye listados para los diferentes diseños de estudios.

Tabla 3. Recursos bibliográficos para la lectura crítica de artículos biomédicos

Serie de artículos (y libro) de la colección “User’s guides to the medical literature”, publicados por la revista JAMA (<http://jamaevidence.mhmedical.com/book.aspx?bookID=847>)

Serie de artículos (y libro) de la colección “How to read a paper”, publicados por la revista BMJ (<http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/how-read-paper>)

Serie de artículos de la colección “Fonaments metodològics”, publicados por la revista Pediatría Catalana (2002-2003) (<http://webs.academia.cat/sociedades/pediatría/lasocietat/PedCat/index.htm>)

Ensayo clínico comparativo y aleatorizado

El ensayo clínico comparativo y aleatorizado es un estudio clínico experimental en el que los participantes son asignados de manera aleatoria a un grupo que recibirá la intervención que se quiere evaluar (grupo de estudio, de intervención o de tratamiento) o un grupo que no recibirá ninguna intervención, recibirá los cuidados habituales o recibirá un placebo (grupo de comparación o grupo control). Los participantes del ensayo son seleccionados de acuerdo con unos criterios de inclusión y de exclusión, asignados al grupo de estudio o al grupo control y seguidos de la misma manera durante un tiempo determinado para ver los resultados de las intervenciones realizadas. La asignación a cada uno de los grupos es preferible que sea al azar (*random allocation*) para garantizar una distribución similar de los participantes y de sus características, conocidas y desconocidas, en los grupos que se deberán comparar; de esta manera, si se observan diferencias en los resultados, se puede asumir que se deben al efecto de la intervención recibida dado que esta es la única diferencia entre ellos⁵.

La calidad de los aspectos metodológicos del ensayo clínico se puede evaluar de forma rápida y eficiente mediante la escala Jadad que considera tres aspectos muy relacionados con la probabilidad de sesgos: la aleatorización, el enmascaramiento y las pérdidas de seguimiento¹⁴. **Para garantizar la validez interna del estudio, además de los criterios de selección y del tipo de asignación, así como del enmascaramiento o ciego de la intervención y la existencia de pérdidas, hay que valorar el tamaño muestral, el análisis de los datos, la estimación de la medida del efecto de la intervención y la presentación de los resultados¹⁵.**

Tamaño muestral

Para poder detectar el efecto de una intervención, si es que existe, hay que estudiar un número mínimo de individuos. El cálculo del tamaño muestral indica cuántos individuos se incluirán en cada grupo para tener una buena probabilidad de observar una diferencia real entre ellos; por ello, además de indicar la magnitud de la diferencia que se desea observar, el cálculo de la muestra incluye el nivel de confianza o seguridad ($1-\alpha$) y el poder estadístico ($1-\beta$). La diferencia, que debe ser clínicamente relevante y estar basada en estudios previos, puede expresarse como diferencia absoluta o relativa. La confianza del estudio se establece, habitualmente, en el 95% expresando que la probabilidad de cometer un error α o de tipo I es del 0,05. En base a este valor, si se concluye que las intervenciones que se comparan son diferentes cuando en realidad no lo son, se está cometiendo un error (falso positivo) al considerar que hay diferencia entre las dos intervenciones. El poder o la potencia estadística se suele establecer en torno al 80%, e indica que el riesgo de cometer un error β o error tipo II es del 20% (0,20); por tanto, señala la probabilidad de error en considerar que no existe una diferencia significativa entre las dos intervenciones cuando en realidad existe (falso negativo). Finalmente, cuando se estima el tamaño muestral hay que tener en cuenta el cálculo de las posibles pérdidas en el seguimiento que se pueden producir¹⁶.

Análisis de los datos

El análisis de los datos de un ensayo clínico permite dos aproximaciones o estrategias: por intención de tratar (*intention-to-treat analysis*) y por protocolo. El análisis por intención de tratar evalúa todos los participantes incluidos en el estudio y compara los resultados de los grupos tal y como fueron asignados al inicio de la investigación independientemente de su adherencia a la intervención, el abandono del ensayo o la finalización del seguimiento establecido; se trata de una opción que mantiene la comparabilidad entre los grupos, evita los sesgos, sus resultados se parecen bastante a los de la práctica clínica habitual (efectividad) y, pese a ser más conservador, a su vez es más robusto; por ello, está considerado como el estándar de análisis por algunos autores. En cambio, el análisis por protocolo hace la comparación únicamente entre los individuos que han completado de manera estricta el tratamiento y el seguimiento al que fueron asignados al inicio del ensayo, tal como indicaba el protocolo original, sin tener en cuenta las pérdidas que se han producido durante el seguimiento; los resultados proporcionan una estimación de la verdadera eficacia de la intervención, pero no representan la situación en la práctica clínica y, habitualmente, sobrestiman su efecto¹⁷.

Medida del efecto

Para medir el efecto de la intervención (*effect size*) se tiene que cuantificar el resultado (*outcome*) en cada uno de los grupos del estudio y compararlos entre ellos^{18,19}. Una manera sistemática de llevar a cabo estas estimaciones es la siguiente:

En primer lugar, se calcula el riesgo o la probabilidad de presentación del evento de interés (R), dividiendo el número de eventos aparecidos por el número total de individuos, tanto en el grupo de tratamiento o intervención como en el grupo de comparación o control (RTT y RCTRL, respectivamente), teniendo en cuenta el tiempo o duración de la intervención.

A continuación, para hacer la comparación, se estima el riesgo relativo o la razón de riesgos (RR), dividiendo el riesgo observado en el grupo de tratamiento por el riesgo presentado por el grupo de control ($RR = RTT / RCTRL$).

También se puede calcular la reducción (o el incremento) del riesgo de manera absoluta. Teniendo en cuenta que si se espera un efecto beneficioso de la intervención, el valor del RTT debería ser menor que el del RCTRL y, por tanto, el RR sería inferior a 1 ($RR < 1$). En consecuencia, la reducción absoluta del riesgo, RAR o diferencia de riesgos, se obtiene restando el RCTRL del RTT ($RAR = RCTRL - RTT$) e indica en qué magnitud la intervención reduce el riesgo del evento.

La reducción del riesgo se puede valorar en términos relativos y representa la proporción de individuos que se ahorran el evento como consecuencia de haber recibido la intervención en estudio en lugar de recibir el tratamiento del grupo control. La reducción relativa del riesgo (RRR) se calcula dividiendo el RAR por el RCTRL ($RRR = RAR / RCTRL = (RCTRL - RTT) / RCTRL$) y se interpreta como la cantidad o proporción del riesgo que se reduce como resultado de la intervención.

Finalmente, el RAR permite estimar el número de personas que habría que tratar con la intervención en estudio para evitar o

prevenir la presentación del evento en un individuo (*number needed to treat*, NNT); este número es el inverso del valor del RAR ($NNT = 1 / RAR$) y cuanto más pequeño resulta, más eficaz es la intervención o el tratamiento estudiado; el NNT ideal sería 1, es decir, cada persona tratada se beneficiaría de la intervención.

Presentación de los resultados

Las medidas del efecto de la intervención que se han descrito son estimaciones puntuales de su riesgo o beneficio. La presentación tiene que ir acompañada de una indicación de su precisión, es decir, del grado en el que mediciones repetidas bajo condiciones sin cambios mostrarían los mismos resultados (reproductibilidad, reproducibility, o repetibilidad, repeatability). Esta indicación se hace en forma de un intervalo de confianza, habitualmente del 95% (IC 95%), que consiste en una serie de valores alrededor de la estimación puntual limitados por dos extremos, inferior y superior; cuanto más estrecho es el IC, más precisa es la estimación. El IC 95% explica que la probabilidad o confianza que el verdadero valor de la variable que se estudia (media, riesgo, etc.) se encuentre dentro de los límites de dicho intervalo es del 95%; en otras palabras, si el estudio se repitiera en condiciones similares 100 veces, en 95 de ellas el verdadero valor de la variable se encontraría dentro de los márgenes del intervalo. Cuando se comparan dos grupos, como en el caso del ensayo clínico, el IC proporciona la fuerza y la dirección del efecto de la intervención. Así, si el IC del RR contiene el valor 1 se concluye que no hay efecto ($RTT = RCTRL$) y que los resultados no son estadísticamente significativos; en cambio, si los límites inferior y superior del IC se encuentran ambos por encima o por debajo de 1, indican que los resultados de la intervención en el grupo de tratamiento son estadísticamente diferentes de los observados en el grupo de comparación. Del mismo modo, cuando el IC del RAR incluye el valor 0, el efecto de la intervención es nulo ($RTT = RCTRL$) y la diferencia de riesgo entre los dos grupos no es estadísticamente significativa. En resumen, los IC proporcionan con una confianza razonable un rango de valores entre los que está el verdadero resultado, indican la dirección y la magnitud de la diferencia entre los dos grupos estudiados y expresan la significación estadística.

La significación estadística también se puede establecer mediante los valores "p" (*p-value*) que explican la probabilidad que el resultado que se describe se haya producido al azar; la interpretación se debe hacer en el contexto del error α o error de tipo I establecido en el diseño del estudio. Por lo tanto, si este es del 5%, el valor correspondiente de "p" para ser estadísticamente significativo es $< 0,05$ y se interpreta como que la probabilidad de que el resultado obtenido se haya producido por el azar es muy baja, 0,05 o inferior; es decir, cuanto menor sea el valor "p", menor es la probabilidad de que los resultados se deban al azar. El valor "p" no habla de la eficacia de la intervención ni de si el efecto en el grupo de tratamiento es, por ejemplo, mayor que en el grupo control; sencillamente indica, cuando es $< 0,05$, que en uno de los grupos el efecto del tratamiento es significativamente diferente al del otro, sin señalar ni la magnitud ni la dirección de la diferencia.

En síntesis, aunque los IC son más informativos que los valores "p", ambos proporcionan información que se complementa y, por este motivo, hay autores que aconsejan que se publiquen los dos²⁰. A modo de ejemplo, en la tabla 4 se reproduce la presentación de los resultados de un ensayo clínico publicado en la

Tabla 4. Ejemplo de presentación de medidas del efecto absolutas y relativas

Los datos que se presentan forman parte de los resultados del estudio del OSIRIS Collaborative Group sobre niños con insuficiencia respiratoria o con riesgo elevado de padecerla y el papel de un tensioactivo sintético administrado precozmente o de forma retardada. Como el resultado principal del estudio es binario (sí/no), hace falta presentar las medidas del efecto, tanto en formato relativo (RR) como absoluto (RAR), y sus intervalos de confianza.

	Porcentaje (n)			
	Administración precoz (n = 1.344)	Administración selectiva retardada (n = 1.346)	Razón de riesgos, RR (IC 95%)	Diferencia de riesgos, RAR (IC 95%)
Resultado principal				
Muerte o dependencia del oxígeno en la "fecha probable de parto"	31,9 (429)	38,2 (514)	0,84 (0,75 a 0,93)	-6,3 (-9,9 a -2,7)

Estos resultados indican que el riesgo de dependencia del oxígeno o muerte en los niños que recibieron el tensioactivo sintético de forma precoz, en comparación con los que lo recibieron selectivamente más tarde, se redujo el 16% (IC 95% 25%-7%) y, también, que la administración precoz del tensioactivo sintético a 16 niños habría evitado la muerte de 1 bebé o su dependencia del oxígeno (NNT = 1 / RAR = 1 / 0,063 = 16).

Adaptado de: Moher D et al.²³

literatura médica en términos de medidas absolutas y relativas acompañadas de los intervalos de confianza correspondientes.

Una vez se ha comprobado que el ensayo clínico se ha llevado a cabo siguiendo una metodología rigurosa y sus resultados son válidos, es importante reflexionar en torno a la generalización o extrapolación de estos resultados a la población habitual en la clínica (validez externa)²¹. Normalmente, los participantes elegidos para el ensayo están muy bien seleccionados y no representan la población dada en la práctica diaria que difiere de ellos en cuanto a gravedad de la enfermedad, presencia de comorbilidades, duración del proceso o tratamientos anteriores, entre otras variables. Tampoco son comparables los niveles de adherencia o cumplimiento en situación ideal u óptima (ensayo) y en situación real (práctica clínica habitual), ni las preferencias al elegir un tratamiento. La elegancia del diseño y los métodos empleados en un ensayo clínico se deben anivelar con la relevancia de la investigación y sus resultados, también en términos poblacionales de efectividad, eficiencia y equidad²².

Por último, como en todo trabajo científico, los autores han de revelar la fuente de financiación que ha permitido llevar a cabo el ensayo, así como el nivel de influencia del patrocinador, tanto si la ha habido o no, en las diferentes fases del estudio, desde el diseño hasta la redacción del manuscrito. Del mismo modo, hay que declarar la ausencia o la presencia de conflictos de interés potenciales.

Cada uno de los aspectos descritos y comentados sobre el ensayo clínico se encuentran argumentados en detalle en el documento elaborado por la iniciativa CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)²³. La declaración CONSORT, dirigida a mejorar la calidad de los artículos e informes sobre ensayos clínicos, incluye una lista de comprobación y un diagrama de flujo que ayudan a la valoración crítica y la interpretación de los ensayos clínicos; la mayoría de revistas médicas y grupos editoriales ratifican esta declaración.

Conclusiones

A continuación se recogen los aspectos o puntos clave a revisar con atención en el momento de hacer la lectura crítica de un artículo científico cuyo diseño es el de un ensayo clínico comparativo y aleatorizado:

Cálculo del tamaño muestral, valorando el nivel de confianza y poder estadístico utilizados para hacer la estimación.

Asignación de los participantes, revisando si se describe la presencia de aleatorización, el método de aleatorización y la adecuación del método de asignación a cada uno de los grupos. Enmascaramiento o ciego, examinando si en el estudio se identifica la técnica, se describe el método de enmascaramiento, y si éste es el adecuado.

Seguimiento de los participantes, incluyendo la descripción de las pérdidas de seguimiento y abandonos durante el estudio, el grado de cumplimiento (o nivel de adherencia a la intervención) y la presencia de efectos adversos, en todos los grupos de estudio.

Recogida de datos, que debe ser sistemática, mediante instrumentos validados, evitando sesgos.

Presentación de los resultados, de forma clara, adecuada y precisa, mostrando los diferentes tipos de análisis y las medidas del efecto obtenidas (relativas y absolutas, con los intervalos de confianza correspondientes).

Aplicabilidad de los hallazgos a la población, considerando la posibilidad de extrapolación o generalización y la validez externa.

Bibliografía

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, Gøtzsche 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.

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

Informes del Programa de armonización farmacoterapéutica del Servei Català de Salut:

- Tianeptina: tratamiento de la depresión mayor en adultos.

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- Nuevas consultas farmacoterapéuticas publicadas en CIM Virtual del CedimCat, servicio online de consultas de medicamentos para profesionales:
 - AINE intravenoso de elección en el dolor postoperatorio en pacientes pediátricos
 - Selección de IBP
 - ¿Cuál es el antidepresivo de elección en caso de embarazo?
 - Tratamiento farmacológico de la colitis ulcerosa
- Los medicamentos biosimilares: aspectos clínicos y reguladores. TeraplCS. Institut Català de la Salut.

Seguridad en el uso de medicamentos

- Medicamentos y fracturas en las personas mayores. Servei Català de Salut i Fundació Institut Català de Farmacologia.
- Juego patológico inducido por medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson / Diez principios para evitar los efectos adversos en el feto expuesto a medicamentos durante el embarazo. Butlletí de Farmacovigilància.

Otros

- Red de farmacias centinela de Catalunya. Departament de Salut i Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya.

Fecha de redacción: **Mayo 2017**

En el próximo número: **Insuficiencia cardíaca y otros trastornos cardíacos. Papel de los fármacos.**

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

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Joaquín Delgadillo

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 Madridejos, 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>

