

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

Ferran Torres

Laboratori de Bioestadística i Epidemiologia (LBE).
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).
Barcelona. España.
Servei de Farmacologia Clínica. Unitat d'Avaluació,
Prevenició i Suport (UASP).
Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

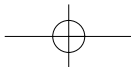
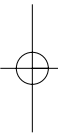
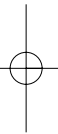
José Ríos

Laboratori de Bioestadística i Epidemiologia (LBE).
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).
Barcelona. España.

Rosa Morros

Servei d'Atenció Primària Santa Coloma
de Gramenet. Institut Català de la Salut.
Departament de Farmacologia,
Terapèutica i Toxicologia. Universitat Autònoma
de Barcelona. Barcelona. España.

Clínica e Investigación en
ARTERIOSCLEROSIS



Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

Ferran Torres
José Ríos y
Rosa Morros



Una compañía **ELSEVIER**

© Copyright 2006 Ediciones Doyma, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Depósito legal: B-33.454-2006
Impreso por Futugrafic

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

Introducción	5
Clasificación de los estudios clínicos	6
Criterios de clasificación	6
Tipo de estudios	7
Conceptos clave	7
Ensayo clínico	10
Puntos clave	10
Otras consideraciones	11
Diseño paralelo y diseño cruzado	13
Diseños de superioridad, equivalencia y no inferioridad	14
Estudios de cohortes	17
Puntos clave	17
Otras consideraciones	18
Estudios de casos y controles	19
Puntos clave	19
Otras consideraciones	19
Estudios transversales	21
Puntos clave	21
Otras consideraciones	21
Estudios de pruebas diagnósticas	23
Puntos clave	23
Otras consideraciones	24

Revisión sistemática/metaanálisis	25
Puntos clave	25
Otras consideraciones	25
Breve identificación de otros estudios	27
Otros estudios descriptivos	27
Series de casos	27
Estudios ecológicos	27
Estudios de morbilidad y mortalidad	27
Estudios de concordancia	28
Otros estudios analíticos observacionales	28
Estudios de cohorte con estudios caso-control anidados	28
Estudios de caso-cohorte	28
Bases de datos	28
Otros estudios de intervención	29
Estudios de tratamiento	29
Estudios de profilaxis	29
Estudios comunitarios	29
Ensayo de campo	29
Pruebas bivariantes de significación estadística utilizadas con mayor frecuencia	30
Comentarios de los autores	30
Variable dependiente cualitativa	30
Variable dependiente cuantitativa con datos independientes	31
Variable dependiente cuantitativa con datos dependientes	31
Ejemplos publicados	32
Bibliografía recomendada	40

Introducción

La presente guía tiene como objetivo la identificación e interpretación de los principales estudios clínicos de investigación. Por razones de espacio no se ha realizado una revisión exhaustiva de todos los estudios y se han priorizado los aspectos de mayor relevancia para cumplir con el objetivo citado.

En el caso de que se pretenda diseñar o ejecutar algún estudio de investigación específico se requerirá una información más detallada, como la que puede obtenerse a partir de la propuesta seleccionada en la bibliografía.

Por motivos de extensión, en la guía no se han incluido aspectos legales ni éticos que, sin duda, deben considerarse en el diseño de todos estos estudios. Tampoco aspectos metodológicos y estadísticos propios de la elaboración del protocolo previo a la realización de estos estudios, como por ejemplo la predeterminación del tamaño muestral. En la misma línea, tampoco se ha profundizado en algunos aspectos importantes propios de la evaluación de los resultados, como la selección de la variable de medida o la relevancia clínica de los resultados obtenidos.

La selección de los estudios incluidos y la extensión de cada capítulo han sido arbitrarias, si bien los autores consideran que se han revisado los estudios de mayor relevancia en investigación y para cada uno de ellos se analizan las principales ventajas e inconvenientes. También se incorpora la nomenclatura en inglés más comúnmente utilizada, aunque en algunos casos pueden existir otras acepciones también consideradas correctas.

La guía clasifica los diferentes estudios de investigación y desarrolla con mayor detalle los principales, como el ensayo clínico, los estudios de cohortes, los estudios de casos y controles, los diseños transversales y los metaanálisis, entre otros. Para cada uno de estos estudios se incluye un ejemplo publicado. Finalmente, debemos justificar la dedicación de más espacio a los ensayos clínicos por su especial relevancia, y también porque varios de los aspectos allí comentados (como los estudios de no inferioridad, los diseños cruzados y algunos de sus pilares básicos para el control de sesgos) pueden ser aplicables a otros estudios.

Clasificación de los estudios clínicos

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

La clasificación de los estudios clínicos se basa habitualmente en la asignación del factor de estudio y en su finalidad. No obstante, esta clasificación, que es la más habitual, es arbitraria y otros criterios pueden también tenerse en cuenta.

Crterios de clasificación	Categorías	
Asignación del factor de estudio	Experimental (manipulan la causa)	Observacional (no manipula la causa)
Finalidad	Análítica (evalúan causalidad)	Descriptiva (no evalúan causalidad)
Direccionalidad	Longitudinal (mediciones en distintos momentos del tiempo)	Transversal (mediciones en mismo momento en el tiempo)
Existencia de grupo control	Controlado	No controlado
Dirección temporal	Prospectivo (datos recogidos mientras se producen)	Retrospectivo (datos recogidos después de producirse)
Tipo de asignación del factor del estudio	Aleatorizada (interviene el azar)	No aleatorizada
Tipo de datos	Primarios (estudio ex profeso)	Secundarios (o de registro)
Unidad en estudio	Sujetos	Poblaciones
Sujetos del grupo control	Paralelo (los controles son otros sujetos)	Cruzado (el mismo sujeto es control)
Temporalidad del grupo control	Concurrente	Histórico



TIPO DE ESTUDIOS

Los estudios descriptivos (*descriptive*) sugieren hipótesis pero no permiten encontrar asociaciones causales. Se consideran adecuados para describir la frecuencia y las características más importantes de un problema de salud en una población, y para proporcionar datos en los que basar la hipótesis. Para evaluar una relación causa/efecto se requiere de estudios analíticos (*analytical*), observacionales (*observational*) o experimentales (*experimental*).

Tipos de estudios clínicos más habituales

Descriptivos

En poblaciones

Estudios ecológicos

En individuos

A propósito de un caso

Series de casos

Transversales/prevalencia

Analíticos

Observacionales

Estudios de casos y controles

Estudios de cohortes (retrospectivos y prospectivos)

Intervención

Ensayo clínico

Ensayo de campo

Ensayo comunitario

CONCEPTOS CLAVE

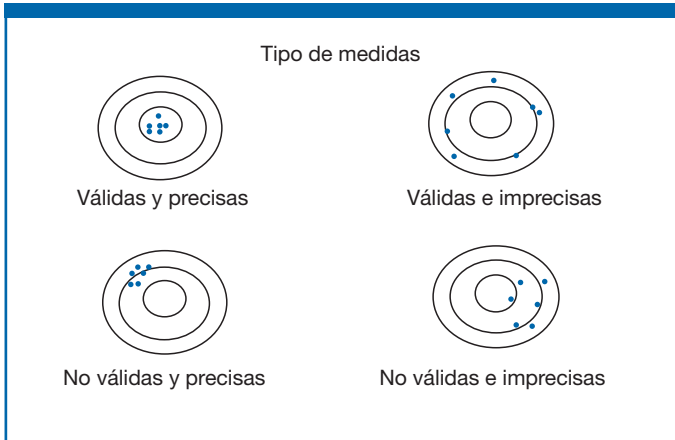
Los estudios clínicos no se acostumbran realizar a partir de toda la población. La mayoría de las veces no sería abordable. Por eso se definen unos criterios de la población en estudio, se selecciona una muestra y a partir de su estudio se extrapolan posteriormente los resultados a la población diana. Un buen pro-

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

ceso de muestreo, junto con unos adecuados criterios de selección, permitirá a los estudios observacionales que la muestra en estudio sea representativa. En el caso de los estudios experimentales, se utilizará la asignación aleatorizada (*randomization*) a las distintas estrategias en estudio, lo cual permitirá una distribución equitativa de los distintos factores que puedan influir en los resultados.



Se diferencian 2 tipos principales de errores en la investigación clínica. El primero, denominado error aleatorio (*random error*) o debido exclusivamente a las fluctuaciones del azar, se puede corregir con relativa facilidad, por ejemplo aumentando el tamaño de la muestra para aumentar la precisión de la medida. El segundo, más problemático y difícil de corregir, se denomina error sistemático o sesgo (*bias*), y se debe a la desviación sistemática de los valores verdaderos que deseamos estimar. De acuerdo con estos 2 tipos de error quedan definidas la validez o exactitud (*validity*), o grado en que realmente medimos lo que queremos medir, y la precisión (*accuracy, reliability*) o grado de ausencia del error aleatorio.



Los factores de confusión son un caso especial de sesgos en los que un factor confusor, que no es causa ni consecuencia del factor en estudio, se relaciona con éste y también con el resultado del estudio.

Como medidas para luchar contra el sesgo, en la fase de diseño disponemos de la asignación aleatorizada (*randomization*) a la intervención, la restricción (limitar las características de inclusión) o apareamiento (*matching*, inclusión de controles de características similares). La solución en la fase de análisis es más compleja y requiere de técnicas estadísticas de ajuste o estratificación.

Los sesgos afectan a la validez interna; el grado en que los resultados están libres de error. La validez externa se refiere al grado en que los resultados obtenidos en la muestra son extrapolables a la población global.

Ensayo clínico

DEFINICIÓN

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, controlado, en el que se asigna de manera aleatorizada la estrategia de intervención. El ensayo clínico (*clinical trial*) se considera la pauta de oro (*gold standard*) para evaluar la eficacia de una intervención determinada.

PUNTOS CLAVE

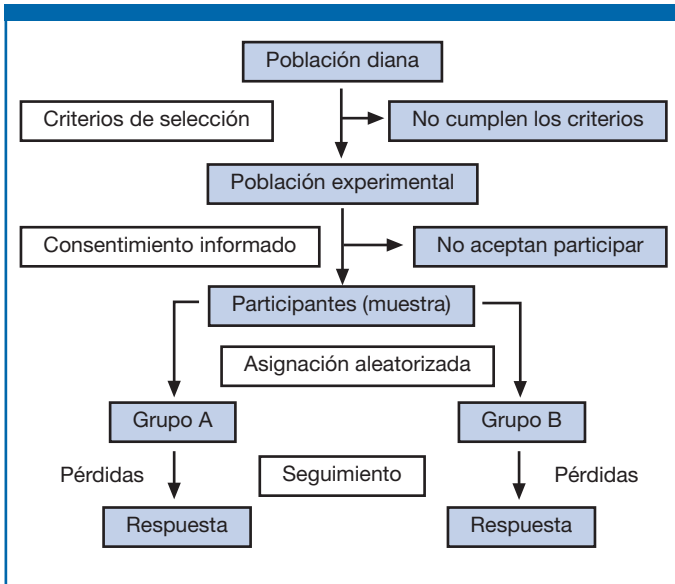
Las características básicas para controlar los posibles sesgos en el ensayo clínico prototipo son la asignación aleatorizada, el enmascaramiento, la presencia del grupo control y el control de las pérdidas y los abandonos.

- La asignación aleatorizada (*randomization*) se considera el principal pilar. Como consecuencia, dado que en promedio los grupos se pueden considerar idénticos, aparte de la intervención, cualquier diferencia en los resultados (*outcome*) es, en teoría, debida a ésta.
- En la técnica del enmascaramiento a simple ciego (*single blind*) es el paciente el único que no conoce la asignación. En la del doble ciego (*double blind*), además tampoco la conoce el investigador. Actualmente, cuando se utiliza la denominación doble ciego, se suele incluir en el grupo que desconoce la asignación a cualquier persona que esté en relación con el desarrollo y la evaluación del estudio.
- La presencia del grupo control se fundamenta en la necesidad de sustraer de la observación del efecto de la intervención test posibles interferencias que puedan sesgar los resultados. Los factores más conocidos son: 1) la regresión a la media (*regression to the mean*) o tendencia hacia valores promedio tras presentar valores extremos; 2) el efecto Hawthorne o la tendencia a un comportamiento distinto del



habitual durante el transcurso de un estudio (p. ej., mejor respuesta al control de la presión arterial); 3) el efecto placebo por el que se observan respuestas ante la instauración de un teórico tratamiento (sustancia inactiva en realidad), y 4) la evolución natural de la enfermedad en estudio.

- Aunque las pérdidas y los abandonos son difícilmente evitables, se aconseja adecuar el diseño para minimizarlos, preverlos para el cálculo adecuado del tamaño muestral, describirlos de manera desglosada y, finalmente, realizar un buen análisis evaluando el posible impacto de las pérdidas en los resultados.



OTRAS CONSIDERACIONES

Los estudios deben diseñarse para responder a una pregunta clínicamente relevante o variable principal. La predeterminación del tamaño de la muestra debe fijarse en ésta, y su resulta-

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

do al final del estudio será el que permitirá concluir o no la eficacia. El resto de las variables se considerarán como secundarias y tienen únicamente un papel de soporte de la principal. Esta estrategia permite conservar el nivel de falsos positivos (error de tipo I o α , fijado habitualmente en el 5% por el diseño). Otras estrategias son posibles, pero se requieren ajustes estadísticos especificados *a priori*.

En los ensayos convencionales se predetermina el tamaño muestral y se analizan los datos después del reclutamiento total del estudio. Hay técnicas estadísticas –diseños secuenciales con análisis intermedios (*sequential designs with interim analyses*)– que, adecuadamente determinadas *a priori*, permiten el análisis gradual de los datos.

Se distinguen habitualmente 3 poblaciones de análisis en el ensayo clínico. La población de seguridad incluye a todos los sujetos expuestos a la intervención. La población de intención de tratar –ITT (*intention to treat, full analysis set*)– intenta minimizar sesgos de selección de la población, maximiza la similitud con la práctica general y tiende a no sobreestimar la eficacia; idealmente incluye a todos los sujetos aleatorizados o permite muy pocas exclusiones, como no tomar la medicación en estudio, los diagnósticos de entrada incorrectos o la falta de datos postaleatorización. La población por protocolo –PP (*per protocol*)– excluye los casos con desviaciones importantes de protocolo y tiene como objetivo homogeneizar las características del estudio, y maximiza la posibilidad de discriminar entre intervenciones.

Características del ensayo clínico frente a otros diseños

Ventajas	Limitaciones
Mayor control del factor de estudio	Restricciones éticas
La asignación aleatorizada a los grupos minimiza sesgos y diferencias basales entre grupos	Muestras muy seleccionadas (validez externa cuestionada)
Posee la mayor evidencia de una relación causa-efecto	Las intervenciones pueden diferir de la práctica habitual
	Evalúa la relación entre una única intervención y su efecto
	Coste elevado

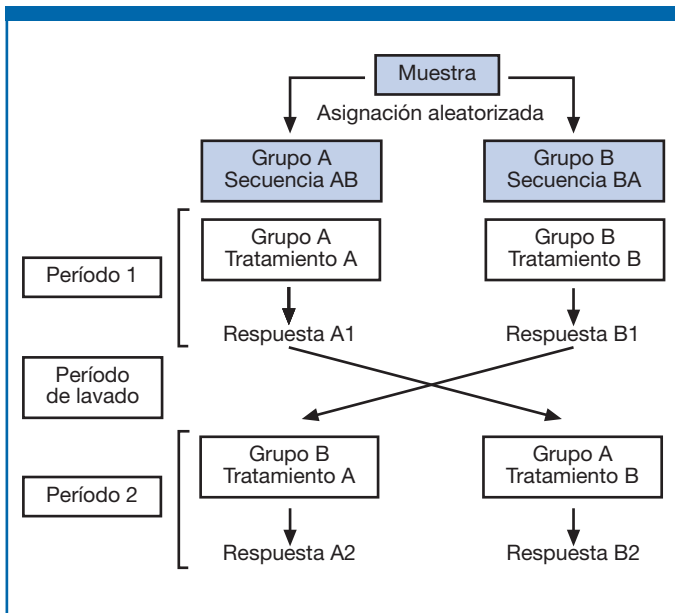


Generalmente, en estudios de superioridad se considera más adecuada la aproximación ITT para estudios confirmatorios de eficacia y la de PP para estudios exploratorios. Para la no inferioridad, puesto que la ITT dificulta encontrar diferencias y no sería una postura conservadora, se prefiere la aproximación PP.

DISEÑO PARALELO Y DISEÑO CRUZADO

El diseño más habitual y más robusto es el paralelo, en el que los sujetos asignados a un grupo continúan en éste hasta finalizar el estudio. En el diseño cruzado (*crossover design*) los sujetos se cruzan al otro/s grupo/s de estudio en distintos períodos.

El diseño cruzado requiere las siguientes condiciones: 1) que la enfermedad en estudio sea estable en el tiempo; 2) que se deje un tiempo de blanqueo (*wash-out*) entre los distintos períodos para “limpiar” el efecto de la intervención anterior, y 3) que tras éste el estado de la condición en estudio sea similar al del inicio.



Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

Como ventajas del diseño cruzado se considera que es más eficiente ya que la variabilidad intrasujeto siempre es menor que entre sujetos. El resto son desventajas, incluidos las condiciones de aplicación descritas, requerir un mayor tiempo por sujeto (mayor duración global del estudio), que en general la pérdida de un sujeto implica pérdida para todas las observaciones del estudio, y además las técnicas estadísticas son algo más complejas, ya que deben tener en cuenta los efectos sujeto, período y secuencia.

En la práctica tiene muy pocas aplicaciones para la evaluación de la eficacia, y se acostumbra reservar para estudios farmacocinéticos y de bioequivalencia.

DISEÑOS DE SUPERIORIDAD, EQUIVALENCIA Y NO INFERIORIDAD

Aunque mayoritariamente los estudios están diseñados desde una hipótesis de superioridad, también nos puede interesar comprobar si 2 tratamientos son similares (diseño de equivalencia, *equivalence*), o bien evaluar si un tratamiento test no es peor que un control activo de referencia (diseño de no inferioridad, *non inferiority*).

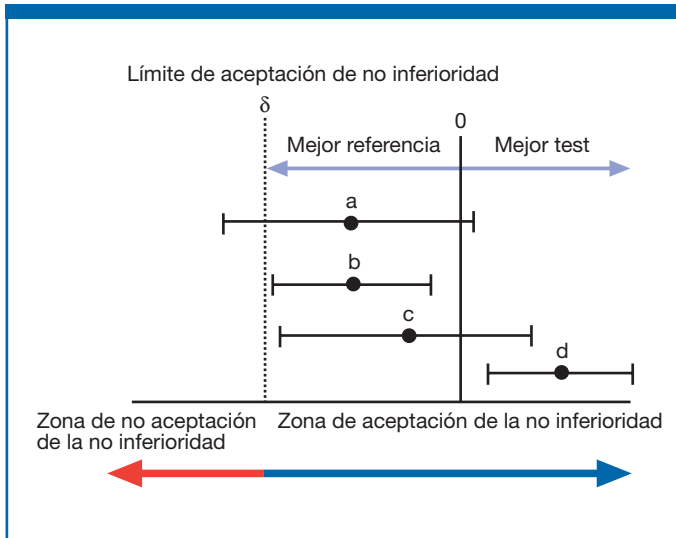
Las pruebas de hipótesis clásicas no son útiles y debemos redefinirlas incluyendo unos márgenes de igualdad para delimitar la zona de aceptación de equivalencia, o bien aquel valor de no inferioridad, denominado delta (δ), que determinará el valor máximo admisible para la inferior eficacia. Más allá de esos valores predefinidos, las diferencias se consideran demasiado importantes y no son aceptables.

Los estudios de equivalencia no se suelen usar como tales en investigación clínica, a excepción de los ensayos de bioequivalencia. En los estudios de evaluación de eficacia lo que preocupa es vigilar que no se supere el valor de no-inferioridad (por falta de eficacia), pero no el hipotético escenario opuesto (superar el margen contrario por "exceso" de eficacia).

Para facilitar la interpretación, estos estudios se suelen evaluar mediante intervalos de confianza (IC). Para la no-inferioridad nos fijamos en si la estimación de la comparación entre grupos y su límite inferior del intervalo de confianza del 95% bilateral (IC del 95%) (o 97,5% unilateral hacia el lado que implique el peor escenario) incluye o no el valor δ de no inferioridad.



A continuación se muestran los resultados en las diferencias e intervalo de confianza (IC) del 95% entre 2 tratamientos observados de 4 hipotéticos estudios, y su consiguiente interpretación:



- Estudio a): una parte del IC del 95% cruza el valor de δ . Como en este escenario no se pueden descartar valores compatibles más extremos a δ , no se puede concluir la no inferioridad.

- Estudios b), c) y d): dado que el estimador de las diferencias y su IC del 95% están completamente en la zona de aceptación de la no inferioridad, ésta es aceptada en los 3 casos.

- Otras posibles conclusiones adicionales:

1. En el caso del estudio b, al no estar incluido el valor de la igualdad (el cero) en el IC del 95% calculado, se podría, además, llegar a concluir la existencia de diferencias estadísticamente significativas (tratamiento test peor). Esta conclusión no es contraria a la anterior puesto que las diferencias son estadísticamente significativas pero no clínicamente relevantes (no cruzan δ).

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

2. En el caso del estudio d, finalmente se podría llegar a concluir superioridad puesto que el IC del 95% supera el valor de igualdad y está completamente dentro de la zona de superioridad para el test.

Los diseños de no inferioridad acostumbran a requerir un mayor número de pacientes que los de superioridad, básicamente porque el valor δ suele ser más pequeño que las diferencias buscadas en superioridad (véase el ejemplo publicado en la página 32).

Estudios de cohortes

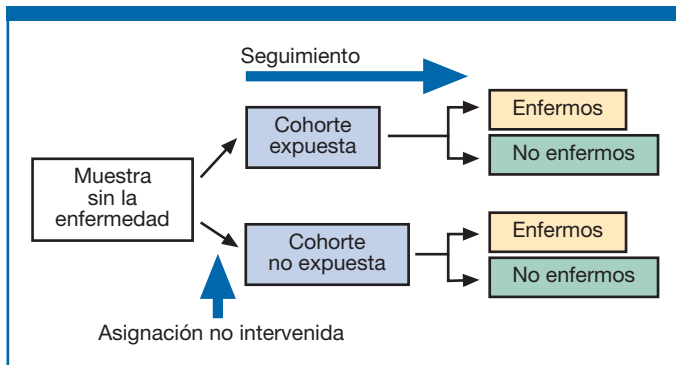
El estudio de cohortes (*cohort study*) es un estudio analítico, observacional, habitualmente prospectivo, en el que se compara una cohorte expuesta con una cohorte no expuesta a algún factor, y la aparición en el tiempo de eventos o enfermedades.

Se les ha denominado también con los términos que describen sus características (prospectivo, de seguimiento, concurrente, de incidencia, longitudinal), pero al no ser éstas exclusivas, de estos estudios, pueden llevar a confusiones.

PUNTOS CLAVE

El diseño es similar al ensayo clínico, pero la exposición no está intervenida por lo que el investigador actúa únicamente como observador.

Al no estar los grupos generados por azar es más difícil asumir la comparabilidad entre las 2 cohortes, y están sujetos a más sesgos. Los más conocidos son el de selección (cohortes no comparables), de migración (cambios de expuesto a no expuesto, y viceversa), y de observación (distintas intensidades de observancia entre ambas cohortes).



Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

Por ser observacional, es especialmente útil cuando se sospecha de un factor de riesgo y no es ética o práctica la asignación aleatorizada a la exposición.

Dado que se parte de sujetos sanos (sin los eventos o enfermedades a estudiar), permiten estimar la incidencia de una determinada afección.

OTRAS CONSIDERACIONES

Es muy importante el estudio exhaustivo de las características basales para: 1) descartar la enfermedad al inicio; 2) clasificar a los sujetos por el grado de exposición, y 3) evaluar el posible papel de potenciales factores confusores.

En algunos casos se han propuesto estudios de cohortes retrospectivos (*historical cohorts*, *retrospective cohort study*). Aunque se disminuye la larga duración habitual de los prospectivos, tiene más problemas: menor exhaustividad y calidad de la recogida de información, posible heterogeneidad en cuanto a criterios diagnósticos y de evaluación. Por tanto, son menos precisos que los prospectivos y resulta más complicado establecer la relación causa-efecto.

El análisis de resultados se acostumbra presentar en forma de riesgo relativo –RR (*relative risk*)– entre cohortes, o riesgo de padecer la enfermedad en relación con la exposición.

Características de los estudios de cohortes frente a los otros estudios observacionales

Ventajas	Limitaciones
Mayor evidencia de una relación causa-efecto entre los estudios observacionales Estimación de tasas de incidencia y riesgos En diseños prospectivos, menor posibilidad de sesgos en la medición de la exposición Estudio del efecto de una exposición en varias enfermedades	Coste elevado y larga duración Dificultad en la ejecución No son útiles en enfermedades raras Requieren, generalmente, un tamaño muestral elevado El paso del tiempo puede introducir cambios en los métodos y criterios diagnósticos Posibilidad de sesgos por pérdida en el seguimiento

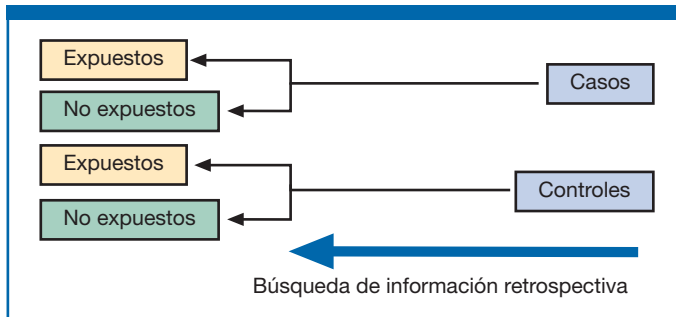
(Véase ejemplo publicado en la página 33.)

Estudios de casos y controles

El estudio de casos y controles (*case-control study*) es analítico, observacional y retrospectivo. Se compara la exposición previa a uno o varios factores en un grupo de individuos que presentan una condición médica (casos) respecto de los que no la presentan (controles).

PUNTOS CLAVE

Es crucial una buena selección de los casos, a poder ser nuevos o casos incidentes, o en su defecto prevalentes (útiles en enfermedad crónica, de baja letalidad, si el diagnóstico ha sido reciente o cuando se dispone de pocos recursos), pero todavía lo es más la de los controles. En el caso ideal, ambos están apareados (*matched*) por características demográficas y potenciales factores de riesgo.



OTRAS CONSIDERACIONES

En estos estudios, al recogerse la información de manera retrospectiva, ésta es de menor calidad y está más sujeta a sesgos. Los más conocidos son los sesgos de memoria y el del entrevistador.

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

Útiles en las primeras fases de la investigación de una determinada afección, se pueden formular hipótesis de trabajo tras éste e incluso plantear hipótesis etiológicas (con cautela).

Son más efectivos en tiempo y coste que los estudios de cohortes, pero tienen menor evidencia de causalidad.

El resultado que nos facilita este tipo de estudios es, básicamente, una estimación del riesgo de padecer una determinada afección asociado a un factor de exposición. La medida se denomina comúnmente con el anglicismo *odds ratio* (OR) (en castellano razón de riesgos, razón de ventajas, razón de disparidades, probabilidades relativas y desigualdad relativa). En casos de enfermedades de baja prevalencia, la OR y el riesgo relativo dan resultados bastante similares.

Características de los estudios de casos y controles frente a los estudios observacionales

Ventajas

Reducido tamaño de la muestra comparado con otros diseños como el de cohortes
Posibilidad de estudio de enfermedades poco frecuentes o con largos períodos de latencia
Estudiar exposiciones poco frecuentes relacionadas con una afección
Evaluación de diversos factores de exposición de forma simultánea

Limitaciones

Recogida retrospectiva de la información
Dificultad en establecer la secuencia temporal entre la enfermedad y la exposición
Conseguir controles representativos de la población sin la afección, y que sean lo más parecido posible a los casos
No se puede estudiar más de una enfermedad
No sirven para el cálculo de incidencia o prevalencia

(Véase ejemplo publicado en la página 34.)

Estudios transversales

Un estudio transversal o de prevalencia (*cross-sectional study, cross sectional surveys, prevalence study*) estudia simultáneamente la exposición y la enfermedad en una población bien definida en un momento determinado.

PUNTOS CLAVE

Aunque permite examinar asociaciones entre una afección y múltiples variables, la medición simultánea no permite conocer la secuencia temporal y no es, por tanto, posible determinar causalidad en las relaciones.

Se puede incluir diversas afecciones en un mismo estudio. Además, resultan útiles en el caso de afecciones o factores de riesgo de larga duración.

OTRAS CONSIDERACIONES

Son de los estudios más utilizados por su sencillez y bajo coste. Prácticamente, muchos de los estudios experimentales o analíticos han tenido su origen en estos diseños.

Características de los estudios transversales frente a los otros estudios observacionales

Ventajas

Bajo coste en relación con otros diseños observacionales
Evaluación de varios tipos de exposiciones y afecciones de forma simultánea en el mismo estudio
Se obtienen datos de prevalencia de enfermedades de forma directa
Se pueden ejecutar en poco tiempo
Útiles en la planificación y administración sanitaria (identifican el nivel de salud, los grupos vulnerables y la prevalencia)

Limitaciones

Imposibilidad de establecer la secuencia temporal entre la enfermedad y el factor de riesgo
La ambigüedad temporal hace que la definición y medición de la exposición sean dificultosas
No permite concluir causalidad
Muy susceptibles a sesgos de información y selección
No son útiles en enfermedades raras ni de corta duración

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

En ocasiones su utilidad radica en poder valorar necesidades preventivas, curativas y rehabilitadoras de la comunidad. También han resultado útiles para la evaluación de programas sanitarios.

Pueden encontrarse con otras denominaciones: estudio de prevalencia (*disease frequency study*), estudio de morbilidad (*morbidity survey*) o encuesta de salud (*health survey*).

(Véase ejemplo publicado en la página 35.)

Estudios de pruebas diagnósticas

Estudio descriptivo que tiene como objetivo estimar la capacidad de una prueba diagnóstica para discriminar entre las personas que presentan una condición y las que no.

PUNTOS CLAVE

Se requiere la existencia de una prueba de referencia reconocida. Tras la confrontación de la prueba de referencia con la diagnóstica en estudio, se calculan las siguientes probabilidades:

- Sensibilidad (S [*sensitivity*]): proporción de individuos con la característica que presentan un resultado positivo; indica la utilidad para identificar a los pacientes con la característica (ideal para pruebas de cribado o *screening*).

- Especificidad (E [*specificity*]): proporción de individuos sin la característica que presentan un resultado negativo; indica la utilidad para identificar a los pacientes sin la característica (las pruebas "patnomónicas" deben ser muy específicas).

S y E son características intrínsecas de la prueba que no se afectan por la prevalencia.

- Valor predictivo de un resultado positivo (VPP [*predictive value of a positive test*]): probabilidad de que un paciente tenga la característica si la prueba resulta positiva.

- Valor predictivo de un resultado negativo (VPN [*predictive value of a negative test*]): probabilidad de que un paciente no tenga la característica si la prueba resulta negativa.

VPP y VPN se afectan mucho por la prevalencia de la enfermedad en estudio (si disminuye la prevalencia disminuye el VPP y aumenta el VPN, y viceversa).

Se puede también estimar la razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) o cociente de probabilidad de un resultado positivo (RVP) o negativo (RVN) que relacionan la sensibilidad y la espe-

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

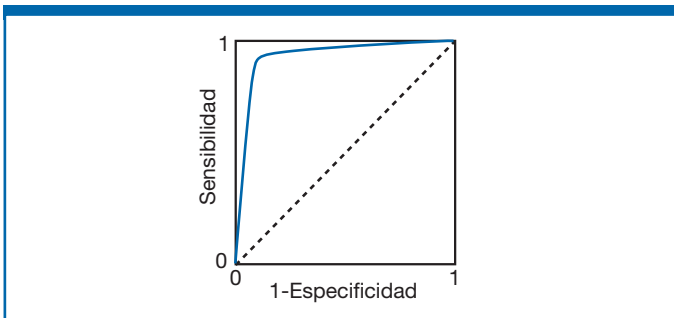
cificidad de una prueba en un solo índice. Miden cuánta mayor probabilidad tiene un resultado concreto (positivo o negativo) según la presencia o la ausencia de enfermedad. Dado que no varían con la prevalencia, se usan para comparar pruebas.

OTRAS CONSIDERACIONES

Se contemplan varias estrategias según se seleccione:

- Una sola muestra representativa que nos permitirá estimar la utilidad de la prueba en la prevalencia de la condición.
- Dos muestras (una con la enfermedad y otra sin ella):
 1. A partir del diagnóstico: aunque la prevalencia de la enfermedad pueda ser muy distinta tiene una muy buena relación coste-efectividad; no sirve para VPP ni VPN.
 2. A partir del resultado de la prueba: permite la estimación directa del VPP y el VPN pero dificulta la estimación de S y E.

Dado que tanto S como E varían en función del criterio elegido como punto de corte, una forma más global consiste en el uso de curvas de características operativas del receptor o ROC (*receiver operating characteristics*). La evolución del área bajo dicha curva –ABC (*area under curve [AUC]*)– es el mejor indicador de la capacidad predictiva del test, independientemente de la prevalencia de la enfermedad en la población de referencia y en base al cual se podrán establecer comparaciones entre diferentes pruebas diagnósticas.



(Véase ejemplo publicado en la página 35.)

Revisión sistemática/metaanálisis

Una revisión sistemática –RS (*systematic review*)– es un estudio que, basado en métodos explícitos, exhaustivos y reproducibles, sintetiza los resultados de otros estudios primarios. Aunque se utiliza como sinónimo de metaanálisis (*meta-analysis*), ciertos autores prefieren limitar este último término al procedimiento estadístico y no al proceso global.

PUNTOS CLAVE

Algunos autores lo sitúan en la cúspide de una hipotética pirámide de la evidencia, por encima del ensayo clínico aleatorizado y controlado. No obstante, dada su absoluta dependencia en la calidad de los estudios en los que se basa, sus potenciales sesgos, y también la proliferación incontrolada y la generalización de resultados a partir de metaanálisis de integridad dudosa, su generalización como herramienta de referencia es peligrosa y no está justificada.

OTRAS CONSIDERACIONES

Entre sus ventajas cuentan la ganancia en precisión y la potencia estadística (útil para explorar subgrupos y generar nuevas hipótesis), permitir concluir ante aparentes divergencias de resultados, y todo ello con un método trazable y objetivo.

Por la parte negativa, tenemos los sesgos y el tratamiento de la heterogeneidad de los resultados.

El sesgo más importante radica en la identificación e inclusión de los estudios, fundamentado en los sesgos de publicación (se tiende a no publicar los resultados negativos), de idioma (se publican en inglés los resultados más favorables y en idiomas locales los menos), de citación (se citan más los resultados positivos, por tanto son más fácilmente identificables), de publicación múltiple, de calidad deficiente (faltan datos para poder metaa-

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

nalizar en publicaciones de peor calidad), y de los criterios de selección de los estudios, entre otros. Para evaluar estos sesgos, se puede recurrir a métodos estadísticos o gráficos como la figura en embudo (*funnel plot*), pero no son muy útiles para RS con pocos estudios.

El tratamiento de la heterogeneidad de los resultados puede, en parte, solucionarse explorando e intentando ajustar o eliminar las posibles fuentes, y utilizando los modelos de efectos aleatorios (*random models*) en lugar de los modelos de efectos fijos (*fixed models*). No obstante, en caso de elevada heterogeneidad ningún método es válido y los estudios no se pueden combinar. Se evalúa con pruebas estadísticas de homogeneidad (*homogeneity*), también denominadas de heterogeneidad (*heterogeneity*), fijando el nivel de significación habitualmente en el 10%.

(Véase ejemplo publicado en la página 35.)

Breve identificación de otros estudios

OTROS ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

SERIES DE CASOS

La descripción de casos únicos o las series de casos (*case series studies*) son los estudios más elementales. Suelen ser longitudinales, donde los pacientes comparten una característica en común (misma enfermedad, tratamiento). La limitación principal es la falta de grupo de control concurrente de comparación.

Aunque no permiten establecer con claridad la relación de causalidad, sirven habitualmente como señales de alarma y como punto de partida para otros estudios de mayor grado de evidencia.

ESTUDIOS ECOLÓGICOS (*ECOLOGICAL STUDY*)

La unidad de análisis no es el individuo, sino una agregación de los mismos, generalmente basada en áreas geográficas (países, comarcas). Se compara la frecuencia de una enfermedad y una exposición en un mismo momento (simultáneamente). Son rápidos, económicos y fáciles de realizar.

Se distinguen dos tipos: 1) ecológicos transversales, que generalmente se centran en determinar la relación entre las unidades ecológicas de la frecuencia de enfermedad y el nivel de exposición, y 2) correlaciones temporales o series temporales (*correlation study*), donde se estudia la evolución en el tiempo de una enfermedad y una exposición.

La interpretación es complicada por la complejidad de la interrelación entre variables demográficas, sociales y económicas. Además, ya que no se conocen de manera individual las diferentes combinaciones de exposición-enfermedad, una asociación encontrada a este nivel no implica que exista de forma individual (falacia ecológica). Sirven para generar hipótesis, no permiten establecer relaciones casuales.

ESTUDIOS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Describen el patrón y la frecuencia de un problema de salud, partiendo generalmente de información de registros (censo,

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

altas hospitalarias, estadísticas de mortalidad). Algunos autores los consideran como un subtipo de los estudios transversales y, de hecho, presentan las mismas ventajas y limitaciones.

ESTUDIOS DE CONCORDANCIA

Se realizan con la finalidad de evaluar si un aparato de medida o un cuestionario son fiables (teniendo en cuenta los aspectos de repetibilidad de la medida o fiabilidad test-retest, la concordancia intraobservador y la concordancia interobservador), o bien si dos observadores o métodos concuerdan en la medición de una variable.

OTROS ESTUDIOS ANALÍTICOS OBSERVACIONALES

ESTUDIOS DE COHORTE CON ESTUDIOS CASO-CONTROL ANIDADOS (*NESTED CASE CONTROL STUDY*)

Los casos y los controles se extraen de un estudio de cohortes. Una vez se determina un número de casos, se obtiene información más detallada y se seleccionan aleatorizadamente los controles.

ESTUDIOS DE CASO-COHORTE (*CASE-COHORT STUDY*)

En síntesis, se basan en seleccionar todos los casos de una cohorte y posteriormente se realiza una inclusión aleatorizada de una muestra preespecificada dentro de la cohorte (incluidos expuestos y no expuestos).

BASES DE DATOS

Estudios de conexión de registros (*record linkage study*): estudio en el que se utilizan bases de datos donde se registra todo lo concerniente a la salud de las personas (enfermedades, prescripciones, analíticas u hospitalizaciones, entre otras). Estas bases deben contener suficiente información para poder buscar, seleccionar y extraer la información deseada: la exposición a un fármaco y la aparición de una enfermedad o síntoma.

Aunque permiten un fácil y rápido acceso a la información y minimizan el sesgo de memoria y de selección, por otro lado sus limitaciones se definen por la calidad y fiabilidad de la información, y es necesario que la población afiliada sea estable.



OTROS ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN

ESTUDIOS DE TRATAMIENTO

ESTUDIOS NO CONTROLADOS ANTES-DESPUÉS (*BEFORE AND AFTER STUDIES*)

Estos estudios se consideran como un caso particular de una serie de casos y presentan las mismas características. La ausencia de un grupo control y de asignación aleatorizada no permite establecer una relación causal.

ENSAYOS DE N = 1 (*N OF 1 TRIAL*)

Caso particular de ensayo clínico en el que se prueban de forma aleatorizada varios tratamientos en el mismo individuo. Requiere de las mismas asunciones que los estudios cruzados y tiene menor validez externa.

ESTUDIOS DE PROFILAXIS

ESTUDIOS COMUNITARIOS (*COMMUNITY INTERVENTION TRIAL*)

Estudios similares a los ensayos clínicos en los que la asignación se realiza de forma colectiva de grupos o comunidades (regiones, áreas de asistencia). Este tipo de diseños suele ser cuasiexperimental, es decir, hay manipulación pero no aleatorización. Se ha utilizado clásicamente para la evaluación de intervenciones de prevención como la fluoración del agua o las vacunas.

ENSAYO DE CAMPO (*FIELD TRIAL*)

Tratan con sujetos que aún no han adquirido la enfermedad, o con aquellos que estén en riesgo de adquirirla, y estudian factores preventivos de enfermedades, como pueden ser la administración de vacunas o el seguimiento de dietas.

Pruebas bivariantes de significación estadística utilizadas con mayor frecuencia

COMENTARIOS DE LOS AUTORES

Las tablas del esquema están organizadas en función de: 1) tipo de variable dependiente (resultado, respuesta o criterio de evaluación); 2) tipo de variable independiente (factor de estudio, factor de riesgo, variable predictora), y 3) tipo de datos, independientes (datos de distintos sujetos) o dependientes (los sujetos aportan más de una observación). Las pruebas paramétricas requieren el cumplimiento de unos requisitos de aplicabilidad, los cuales no son necesarios en las pruebas no-paramétricas; por esta razón, estas últimas gozan de una mayor aplicabilidad, pero en general son menos potentes. Finalmente, se debe recalcar la importancia de los intervalos de confianza (IC) para la interpretación de los resultados, ya que, en contraposición con las pruebas estadísticas, sirven para evaluar la magnitud y la relevancia del efecto detectado.

VARIABLE DEPENDIENTE CUALITATIVA

Variable independiente	N.º grupos	Datos independientes	Datos dependientes
Cualitativa	2 > 2	Exacta de Fischer ^a o χ^2 ^b	Mc Nemar Q de Cochran

^aEs siempre preferible a la prueba de χ^2 puesto que es exacta y no está sujeta a las condiciones de aplicabilidad. Habitualmente da valores de p más conservadores.

^bSi el porcentaje de valores esperados inferiores a 5 es > 20% o hay algún 0 como valor observado, esta prueba se considera que no es válida.



VARIABLE DEPENDIENTE CUANTITATIVA CON DATOS INDEPENDIENTES

Variable independiente	N.º grupos	Prueba paramétrica	Prueba no paramétrica
Cualitativa	2	t de Student	Mann-Whitney
	> 2	Análisis de la varianza (ANOVA)	Kruskall-Wallis
Cuantitativa (relación lineal)	2	Coefficiente de correlación de Pearson	Coefficiente de correlación de Spearman

VARIABLE DEPENDIENTE CUANTITATIVA CON DATOS DEPENDIENTES

Variable independiente	N.º grupos	Prueba paramétrica	Prueba no paramétrica
Cualitativa	2	t de Student para datos apareados	Wilcoxon de los rangos con signo
	> 2	Análisis de la varianza para datos dependientes	Friedman

Ejemplos publicados

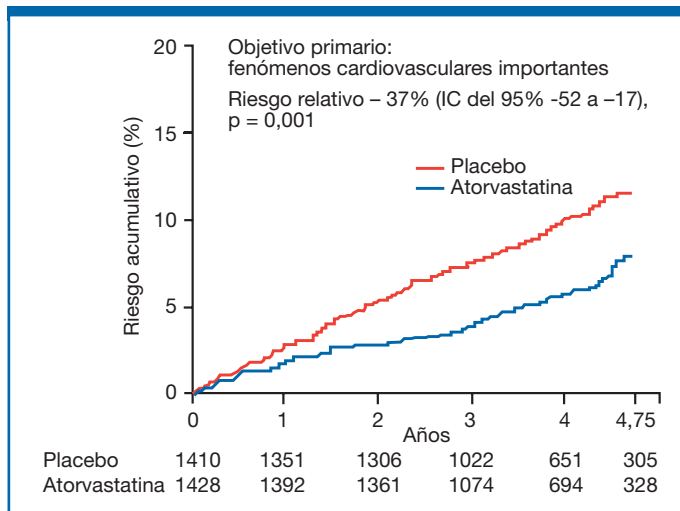
- Ensayo clínico:** Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.

Población: 2.838 pacientes entre 40 y 75 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, con diabetes mellitus tipo 2 y al menos otro factor de riesgo (hipertensión, retinopatía, proteinuria o tabaquismo), y con valores de colesterol-LDL "160 mg/ml.

Método: Ensayo clínico paralelo, aleatorizado, de atorvastatina 10 mg/d, controlado con placebo, multicéntrico.

Variable principal: Tiempo hasta el primer evento coronario agudo, revascularización coronaria o accidente cerebrovascular.

Resultados:



Conclusiones: La administración de atorvastatina consiguió una reducción relativa de riesgo de eventos coronarios agudos frente a placebo del 37% (IC del 95%, -52 a -17%), estadísticamente significativa ($p = 0,001$).



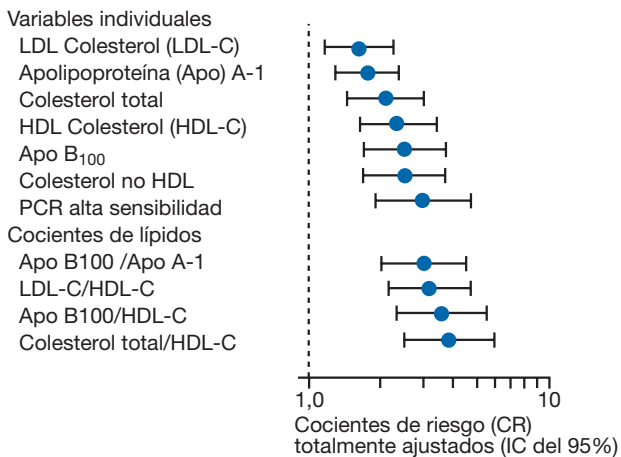
- **Estudio de cohortes:** Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA. 2005;294:326-33.

Objetivo: Comparar la utilidad clínica de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, no colesterol-HDL, apolipoproteínas A-I y B100, *high sensitivity* CRP, y ratios como predictores de futuros eventos cardiovasculares en mujeres.

Método: Estudio prospectivo de cohortes, 15.632 mujeres participantes sanas al inicio, de ≥ 45 años. Seguimiento de más de 10 años. Se compararán los niveles de exposición en función de los quintiles de cada variable lipídica.

Resultados:

Cocientes de riesgo ajustados de los futuros fenómenos cardiovasculares en los individuos incluidos en los quintiles extremos de cada variable medida



Los cocientes de riesgo (CR) están ajustados para la edad (años), presión arterial (categorías de Framingham), diabetes, tabaquismo e índice de masa corporal.
IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva.

Conclusiones: Tanto el colesterol-HDL como el no colesterol-HDL fueron tan buenos o mejor que las fracciones de apolipoproteínas para la predicción de futuros eventos.

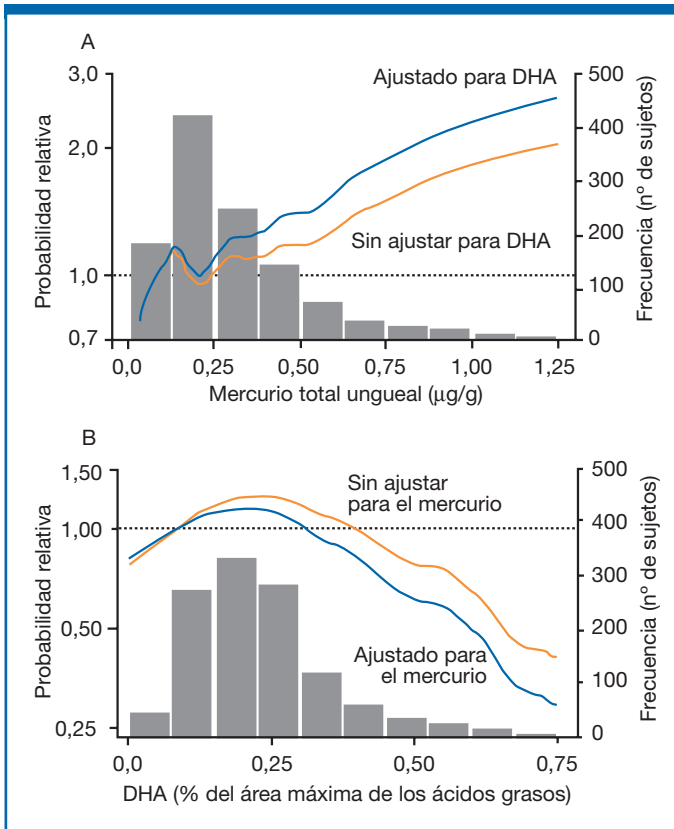
Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

- **Estudios de casos y controles:** Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med. 2002;22:1747-54.

Objetivo: Evaluar el impacto en el riesgo coronario de la ingesta de mercurio asociado a los ácidos grasos de los pescados.

Métodos: Estudio de casos (n = 684) y controles apareados por edad (n = 724), realizado en varones.

Resultados: Estimaciones de riesgo en función a la exposición a niveles de mercurio y a ácido docosahexaenoico (DHA).



Conclusiones: Altos contenidos de mercurio pueden disminuir el efecto beneficioso del DHA sobre el riesgo de infarto de miocardio.



- **Estudio transversal:** Association of Physical Activity and Body Mass Index With Novel and Traditional Cardiovascular Biomarkers in Women. JAMA. 2006;295:1412-9.

Objetivo: Examinar la asociación entre actividad física, índice de masa corporal y biomarcadores.

Métodos: Estudio transversal de 27.158 mujeres sanas en EE.UU. (tabla 1).

Conclusiones: Valores altos de BMI, se asociaron con más fuerza a biomarcadores negativos que la inactividad física. No obstante, dentro de las categorías de BMI, la actividad física se asoció generalmente a valores más favorables de biomarcadores que la inactividad.

- **Estudio de pruebas diagnósticas:** Reevaluación del método estándar (criterios de Light) para identificar exudados pleurales. Med Clin (Barc). 2006;126:211-3.

Objetivo: Evaluación de las características operativas de los criterios de Light (véase tabla en resultados), y de distintos marcadores como discriminadores entre exudados y trasudados pleurales.

Métodos: Análisis de muestras de 1.490 pacientes consecutivos con derrame pleural y toracocentesis disponible.

Resultados: (tabla 2).

Conclusiones: La identificación se puede realizar con los criterios de Light abreviados cuando no se dispone del valor de la LDH sérica. En ausencia de determinaciones séricas, la combinación de proteínas y LDH pleurales serviría también como criterio diagnóstico alternativo.

- **Revisión sistemática/metaanálisis:** Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1999;282:2340-6.

Objetivo: Estimar la reducción de riesgo de enfermedad coronaria asociado a tratamiento con estatinas, particularmente en pacientes ancianos y en mujeres.

Métodos: Se preincluiron ensayos clínicos publicados en revistas de habla inglesa, mediante búsqueda en MEDLINE (1966 a 1998), y referencias de autores. Se seleccionaron ensayos clínicos que usaran una estatina como grupo activo y un grupo control, con una duración mínima de 4 años.

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

Tabla 1. Probabilidades relativas ajustadas para la asociación de los quintiles de actividad física y los quintiles del índice de masa corporal¹

Quintiles de actividad física, kcal/semana ²	5 (< 1.574) (máximo)	4 (> 844-1.574)	3 (> 412-844)	2 (> 144-412)	1 (≤ 144) (mínimo)	p
PCR	1,00	1,14 (1,03-1,26)	1,19 (1,07-1,31)	1,23 (1,12-1,36)	1,37 (1,24-1,51)	< ,001
Fibrinógeno	1,00	1,11 (0,99-1,24)	1,08 (0,97-1,21)	1,18 (1,05-1,32)	1,26 (1,13-1,40)	< ,001
ICAM-1	1,00	1,04 (0,93-1,16)	1,18 (1,06-1,31)	1,37 (1,24-1,52)	1,59 (1,43-1,76)	< ,001
Homocisteína	1,00	0,89 (0,81-0,99)	0,88 (0,79-0,97)	1,00 (0,90-1,10)	1,06 (0,96-1,17)	,49
C-LDL	1,00	1,05 (0,95-1,17)	1,09 (0,99-1,21)	1,15 (1,04-1,27)	1,14 (1,03-1,26)	,002
C-HDL	1,00	0,88 (0,81-0,96)	0,86 (0,79-0,94)	0,78 (0,71-0,85)	0,78 (0,71-0,86)	< ,001
Colisterol total	1,00	1,00 (0,91-1,10)	1,06 (0,96-1,17)	1,07 (0,98-1,18)	1,09 (0,99-1,20)	,04
Apo A-1	1,00	0,92 (0,85-1,00)	0,90 (0,83-0,98)	0,82 (0,75-0,89)	0,79 (0,73-0,87)	< ,001
Apo B ₁₀₀	1,00	1,05 (0,95-1,17)	1,12 (1,02-1,24)	1,15 (1,04-1,27)	1,20 (1,09-1,32)	< ,001
Lp(a)	1,00	1,03 (0,94-1,13)	0,98 (0,89-1,08)	1,05 (0,95-1,15)	0,97 (0,88-1,07)	,86
Creatinina	1,00	0,85 (0,77-0,93)	0,90 (0,82-0,99)	0,86 (0,79-0,95)	0,84 (0,76-0,92)	< ,001

Quintiles del índice de masa corporal³

	1 (≤ 21,9 (mínimo))	2 (> 21,9-23,8)	3 (> 23,8-25,8)	4 (> 25,8-29,3)	5 (> 29,3) (máximo)
PCR	1,00	1,66 (1,47-1,87)	2,44 (2,17-2,73)	4,25 (3,80-4,75)	10,79 (9,63-12,08)
Fibrinógeno	1,00	1,52 (1,33-1,75)	1,86 (1,63-2,13)	2,73 (2,40-3,10)	5,81 (5,13-6,59)
ICAM-1	1,00	0,95 (0,85-1,06)	1,06 (0,95-1,19)	1,42 (1,28-1,58)	2,33 (2,09-2,60)
Homocisteína	1,00	0,94 (0,85-1,04)	0,94 (0,85-1,04)	0,99 (0,89-1,10)	1,14 (1,03-1,27)
C-LDL	1,00	1,39 (1,24-1,56)	1,71 (1,53-1,90)	1,98 (1,78-2,21)	1,87 (1,67-2,10)
C-HDL	1,00	0,67 (0,62-0,72)	0,41 (0,38-0,45)	0,27 (0,24-0,29)	0,15 (0,13-0,16)
Colesterol total	1,00	1,26 (1,13-1,40)	1,45 (1,31-1,61)	1,64 (1,48-1,81)	1,46 (1,31-1,63)
Apo A-1	1,00	0,72 (0,66-0,78)	0,54 (0,50-0,59)	0,43 (0,40-0,47)	0,26 (0,23-0,28)
Apo B ₁₀₀	1,00	1,51 (1,34-1,70)	2,13 (1,90-2,38)	2,68 (2,40-3,00)	2,93 (2,61-3,28)
Lp(a)	1,00	1,09 (0,99-1,20)	1,12 (1,01-1,23)	1,16 (1,05-1,28)	1,07 (0,97-1,19)
Creatinina	1,00	1,00 (0,91-1,10)	1,01 (0,92-1,11)	1,02 (0,93-1,13)	1,02 (0,92-1,13)

Apo A-1: apolipoproteína A-1; Apo B₁₀₀: apolipoproteína B₁₀₀; PCR: proteína C reactiva; C-HDL: lipoproteínas de alta densidad del colesterol; ICAM-1: molécula 1 de adhesión intercelular soluble; C-HDL: lipoproteínas de baja densidad del colesterol; Lp(a): lipoproteína (a).

¹Todos los datos se presentan en forma de probabilidades relativas (intervalos de confianza del 95%). El nivel elevado de un biomarcador se define como el quintil máximo de dicho biomarcador en mujeres que no reciban tratamiento hormonal, con los siguientes valores: PCR 4,2 mg/l, fibrinógeno 428 mg/dl, ICAM-1 411 ng/ml, homocisteína 14,0 μmol/l, C-HDL 158,9 mg/dl, C-LDL 61,5 mg/dl, colesterol total 242 mg/dl, apolipoproteína A-1 160 mg/dl, apolipoproteína B₁₀₀ 126 mg/dl, lipoproteína (a) 45,8 mg/dl, creatinina 0,83 mg/dl.

²Obtenidos por análisis de regresión logística con ajuste de la edad, raza, tabaquismo, presión arterial sistólica, diabetes mellitus, situación de menopausia y uso de hormonas; los modelos para los quintiles de actividad física se ajustaron además para el índice de masa corporal como variable continua, y los modelos para el índice de masa corporal se ajustaron además para la actividad física como variable continua.

³El índice de masa corporal se calculó como el peso en kg dividido por el cuadrado de la talla en metros.

Bases para la revisión e interpretación de estudios clínicos

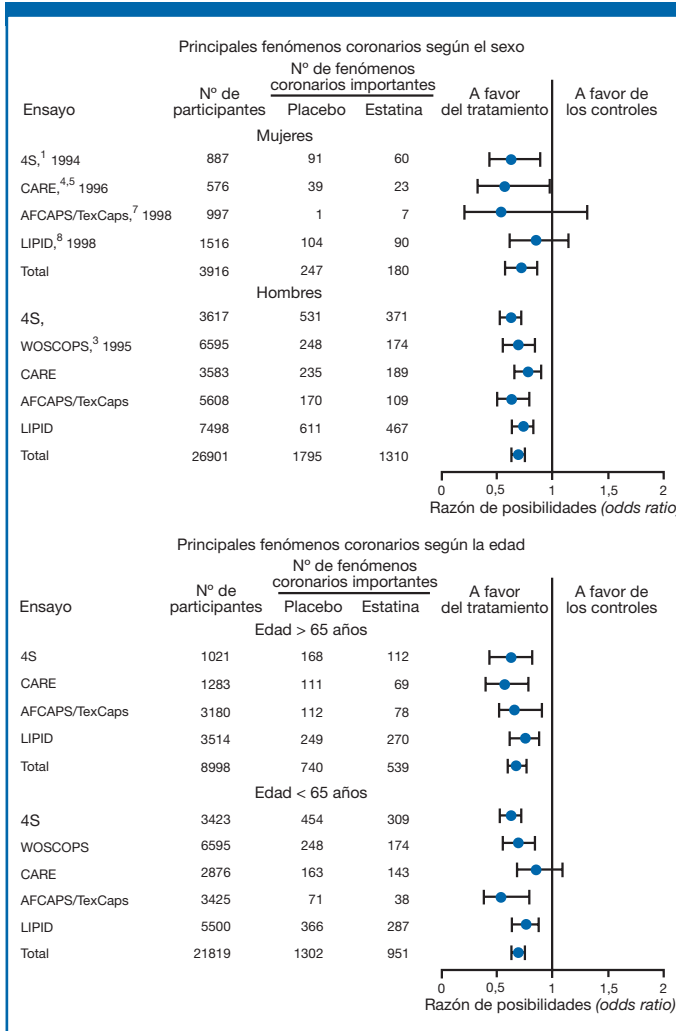
Tabla 2. Eficacia diagnóstica de diferentes combinaciones de parámetros para identificar exudados pleurales

	N	Sensibilidad, % (IC del 95%)	Especificidad, % (IC del 95%)	RVP (IC del 95%)	RVN (IC del 95%)	OR (IC del 95%)
Proteínas LP o LDH LP o LDH LP/S (criterios de Light)	1.424	97,5 (96,6-98,4)	80 (75,4-84,6)	4,8 (3,8-6,2)	0,03 (0,02-0,04)	158 (98,8-255)
Proteínas LP/S o LDH LP (criterios de Light)	1.410	95,4 (94,1-96,6)	83,3 (78,9-87,8)	5,7 (4,4-7,5)	0,06 (0,04-0,07)	102,5 (67,2-156,5)
Proteínas LP o LDH LP	1.467	95,4 (94,2-96,6)	80,2 (75,7-84,7)	4,8 (3,8-6,1)	0,06 (0,04-0,08)	83,6 (56,4-124,1)
LDH LP o colesterol LP	1.048	98,8 (98,1-99,5)	63,9 (53,5-74,2)	2,7 (2,1-3,6)	0,02 (0,01-0,03)	140,3 (68-289,5)
Proteínas LP o colesterol LP	1.150	98,2 (97,4-99)	50,5 (40,8-60,1)	1,9 (1,6-2,4)	0,04 (0,02-0,06)	55,2 (30,4-100,1)
Proteínas LP o LDH LP o colesterol LP	1.234	99,4 (98,9-99,8)	44,6 (35,4-53,9)	1,8 (1,5-2,1)	0,01 (0,01-0,03)	128,5 (55,9-294,9)

IC: intervalo de confianza; LDH: lactatodeshidrogenasa; LP: líquido pleural; LP/S: cociente entre líquido pleural y suero; OR: odds ratio; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa.



Resultados:



Conclusiones: La reducción de riesgo coronario fue similar en hombres y mujeres, y pacientes ancianos y adultos de edad media.

Bibliografía recomendada

ENSAYO CLÍNICO

- Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Barcelona: Doyma, 1994.
- Chow SC, Liu JP. Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies. 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2004.
- Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. 1st ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 1984.

EPIDEMIOLOGÍA

- Beaglehole R, Bonita R, Kjellström. Basic epidemiology. World Health Organization, Ginebra, 1993.
- Strom BL. Pharmacoepidemiology. 3rd ed. Chichester: John Wiley; 2000.

DICCIONARIOS Y GLOSARIOS

- Baños JE, Brotons C, Farré M. Glosario de investigación clínica y epidemiológica. Monografías Dr. Antonio Esteve, n.º 23. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 1998. Disponible en: <http://www.esteve.org/FEsteve/content/publicaciones/1075713963.73/pub.pdf>
- Last JM. Diccionario de epidemiología. Barcelona: Salvat Editores SA; 1989.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Altman DG, Bossuyt PMM. Estudios de precisión diagnóstica (STARD) y pronóstica (REMARK). Med Clin (Barc). 2005;125 Supl 1:49-55.
- Argimon JM, Jiménez J. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2004.
- Baños JE, Farré M. Principios de farmacología clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson SA; 2002.
- Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios (CONSORT CLUSTER). Med Clin (Barc). 2005;125 Supl 1:28-31.
- Carré C. Métodos de investigación clínica de medicamentos en artículos procedentes de centros españoles. Tesis doctoral; 1999, Programa de Salud Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica, Universitat Autònoma de Barcelona.
- Cobo E, Domínguez R. Monográfico: Listas de comprobación para autores, revisores y editores de revistas médicas. Med Clin (Barc). 2005; 125 Supl 1:1-76.
- Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). Med Clin (Barc). 2005;125 Supl 1:21-7.
- Fernández E. Estudios epidemiológicos (STROBE). Med Clin (Barc). 2005;125 Supl 1:43-9.
- Greenhalgh T. Education and debate. How to read a paper: getting your bearings (deciding what the paper is about). BMJ 1997;315:243-6. Disponible en: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/315/7102/243>
- Torres F, Calvo G, Pontes C. Recomendaciones metodológicas de las agencias reguladoras. Med Clin (Barc). 2005;125 Supl 1:72-6.



- Urrutia G, Tort S, Bonfill X. Metaanálisis (QUOROM). Med Clin (Barc). 2005;125 Supl 1:32-7.
- Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). Med Clin (Barc). 2005;125 Supl 1:38-42.

ESTADÍSTICA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Ediciones Doyma; 1992.
- Gardner MJ, Altman DG, editores. En: Statistics with confidence. BMJ Publishing Group; 1989. p. 103-5.
- Lang TA, Secic M. How to Report Statistics in Medicine: Annotated Guidelines for Authors, Editors and Reviewers. Philadelphia: American College of Physicians; 1997.
- Swinscow TDV, Campbell MJ. Statistics at Square One. Ninth Edition. University of Southampton. BMJ Publishing Group; 1997. Disponible en: <http://bmj.bmjournals.com/statsbk/index.shtml>

METAANÁLISIS Y MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

- Clinical Evidence. BMJ. Disponible en: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/resources/glossary.jsp>
- Egger M, Davey Smith G, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. London: BMJ Books; 2001.
- Greenhalgh T. Cómo interpretar un artículo médico. Fundamentos de la Medicina Basada en la Evidencia. Barcelona: BMJ; 2000.
- Leandro G. Meta-Analysis in Medical Research. Blackwell BMJ Books; 2005.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based Medicine: How to practice and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.

ALGUNOS RECURSOS EN LA RED

Algunos recursos interesantes en la web de BMJ:

Metaanálisis: <http://bmj.bmjournals.com/collections/ma.htm>

Estadística: <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/pubs/pbstnote.htm> y <http://bmj.bmjournals.com/collections/statsbk/index.shtml>

Estudios clínicos: <http://bmj.bmjournals.com/collections/epidem/>

Lectura crítica de artículos: <http://bmj.bmjournals.com/collections/read.shtml>

Fisterra: documentación y programas útiles. <http://www.fisterra.com/material/investiga/>

Red CASPe (Critical Appraisal Skills Programme e=España), herramientas de investigación, glosario, calculadoras. <http://www.redcaspe.org/home-casp.asp>

Programas de acceso gratuito: <http://statpages.org/javasta2.html>

Cochrane Collaboration, grupo académico internacional *non-profit* especializado en metaanálisis: <http://www.cochrane.org>

Recursos de la SEH-LELHA (Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial): <http://www.seh-lelha.org/stat1.htm>

