

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTOS BASADAS EN LAS MEJORES PRUEBAS

HUGO N. CATALANO, JOSE MANUEL MELLA

*Servicio de Clínica Médica, Departamento de Medicina, Hospital Alemán*

**Resumen** Las recomendaciones de tratamiento exigen un análisis sistematizado de las distintas variables que las convertirán en una recomendación fuerte, aquella en que los beneficios superan a los perjuicios, o en una débil, aquella en que los beneficios y perjuicios están balanceados. La medicina basada en las mejores pruebas propone analizar: 1) la calidad de la bibliografía; 2) la importancia del efecto clínico; 3) la magnitud del efecto; 4) los riesgos de la enfermedad a tratar; 5) los riesgos de la prescripción; 6) los costos; 7) las preferencias de los pacientes; 8) las molestias para los pacientes; 9) el mínimo y máximo efecto y 10) si la recomendación es fuerte o débil. Consideramos necesarios estos diez pasos en la estrategia que lleva a la construcción de una recomendación científicamente sustentada.

**Palabras clave:** recomendaciones de tratamiento, medicina basada en pruebas, análisis sistematizado

**Abstract** *Treatment recommendations based on best evidences.* The fact of making recommendations about treatments demands for a systematic analysis of the different variables involved. The direction of these variables will become a recommendation into a strong one, when the benefits outweigh the harms, or into a weak one, when profits and losses are balanced. In this way, evidence based medicine analyzes this variables: 1) the quality of the literature; 2) the importance of clinical effect; 3) the magnitude of the effect; 4) the risks of the disease to treat; 5) the risks of treatment; 6) the costs; 7) the preferences of the patients; 8) the inconvenience to patients; 9) the minimum and maximum effect and 10) if the recommendation is strong or weak. This ten steps strategy will lead us to the construction of a scientifically based recommendation.

**Key words:** treatments recommendations, evidence-based medicine, systematic analysis

La práctica diaria plantea al médico el desafío de hacer una prescripción a un paciente individual en base al análisis de las pruebas existentes, con el objetivo de no hacer "lo que nos parece" en forma casi automática, sino tener la posibilidad de reflexionar personalmente y con sus pacientes acerca de las prescripciones que recomienda.

Como ejemplo, no es razonable recomendar la anticoagulación de un paciente tan sólo por la bibliografía que la avala sino teniendo en cuenta aspectos individuales (edad, comorbilidades), sociales (ingresos del paciente, acceso al sistema de salud) y sus preferencias. Consideramos que es posible sistematizar la prescripción de tratamiento, para que se base en las mejores pruebas.

La medicina basada en la evidencia (MBE) comienza y termina en el paciente a través de una secuencia de pasos: identificación del problema del paciente (historia clínica), análisis de los problemas (generación de pre-

guntas clínicamente relevantes), adquisición de la información (búsqueda bibliográfica), análisis crítico de la bibliografía encontrada y, finalmente, aplicación de lo analizado al paciente<sup>1</sup>.

Como respuesta a la necesidad de valorar la calidad de las pruebas publicadas, han surgido un sinnúmero de clasificaciones que, intentando ayudar a realizar recomendaciones de prescripción, se han convertido en instrumentos muy poco amigables<sup>2,3</sup>. Es común que las sociedades de especialistas aconsejen como grado A nivel de evidencia 1C una determinada recomendación. Lo primero que padece quien, a la hora de recomendar a su paciente pretende usar este tipo de clasificación, es traducir esta nomenclatura en un accionar concreto. Y se encuentra con apreciaciones poco claras tales como "conviene hacerlo siempre, conviene no hacerlo siempre, no lo recomendamos siempre, a veces". Estos ejemplos fortalecen los argumentos, a los que ejercemos la medicina todos los días, para basar nuestras recomendaciones en lo que "nos parece" y no en estas poco amistosas formas de mostrarnos las mejores pruebas.

Comprendiendo esta problemática el *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group*<sup>4-7</sup> ha publicado una

Recibido: 8-VIII-2008

Aceptado: 1-VI-2009

**Dirección postal:** Dr. Hugo N. Catalano, J.F. Aranguren 42, 1405 Buenos Aires, Argentina  
Fax (54-11) 4777-8271

e-mail: hcatalano@fmed.uba.ar

herramienta de máxima utilidad para consensos, autores de revisiones sistemáticas y redactores de guías de práctica clínica. Además ha abierto la expectativa de que pueda ser usada todos los días en las decisiones prácticas que tomamos los médicos clínicos. De manera muy clara divide las recomendaciones en fuertes, aquellas en que los beneficios son superiores a los potenciales perjuicios y débiles, aquellas en que los beneficios están balanceados con los daños posibles. Pero no solamente recomienda esta clasificación sino que deja abierta la posibilidad de su aplicabilidad al accionar de cada día.

Para decidir que una recomendación es fuerte o débil surgen tres ámbitos de análisis que, en la discusión diaria de nuestro grupo de trabajo, agrupan los planteados por el *GRADE*, y que proponemos como pasos a seguir en la dinámica de una prescripción: 1) la bibliografía, 2) lo que le interesa al accionar del médico y 3) lo que le interesa al accionar del paciente.

## La bibliografía

Las pruebas bibliográficas (es decir aquella bibliografía que sustenta y en que estarán basadas las decisiones médicas) tienen que pasar por un tamiz que incluya tres pasos sucesivos e ineludibles: la calidad metodológica<sup>8-12</sup>, la importancia clínica y la magnitud del efecto<sup>13</sup> de la recomendación.

La calidad metodológica está relacionada con el hecho de no creer en todo lo que leemos. Dependiendo de las revistas analizadas, entre un 20 y un 50% de lo publicado tiene sesgos, es decir, las recomendaciones se alejan sistemáticamente de la verdad<sup>14</sup>. Desde ya, no tiene el mismo valor una recomendación sustentada en un informe de una serie de casos o en una revisión narrativa basada en opiniones de expertos, que una recomendación basada en una guía de práctica clínica hecha en base a evidencias, en un metaanálisis o en ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados, cuando se dispone de ellos. La lectura crítica y sus guías ayudan a los médicos a identificar estudios "débiles en sus resultados" por obvios desvíos sistemáticos de la verdad.

Sumado a lo anterior, muchos intereses pueden influir en los investigadores para que informen y presenten sus hallazgos de manera muy positiva y favorable a su uso. Los médicos debemos estar atentos a estudios bien diseñados que informan sus resultados de manera engañosa.

Es así que la bibliografía ha recomendado<sup>15</sup>: 1) leer solamente las secciones de métodos y resultados; 2) no leer las discusiones de los autores; 3) cuidarse de comparadores "falsos"; 4) cuidarse de los resultados "compuestos"<sup>16-19</sup> y 5) cuidarse del análisis de subgrupos.

Leer las secciones de métodos y resultados permite evaluar el diseño utilizado por los autores del trabajo; no

parece razonable en la actualidad, por ejemplo, pensar en recomendar un fármaco de alto costo cuyo efecto no haya sido probado en un estudio aleatorizado. Es obvio reconocer que los comentarios de los autores están orientados a confirmar los resultados de su trabajo<sup>20</sup>.

Estas dos primeras consideraciones son herramientas fundamentales para realizar la lectura crítica de la bibliografía.

Una manera sencilla para no dejarse engañar por pruebas presentadas de manera engañosa es definir: 1) cuáles son los desenlaces clínicamente relevantes<sup>21, 22</sup>, por ejemplo: estudios referidos a fármacos para el tratamiento de la osteoporosis que evalúan modificaciones en la densidad ósea a través de métodos que no han sido relacionados claramente con las fracturas (hecho clínicamente importante); 2) no aceptar comparaciones "contra placebo" cuando ya existen tratamientos probados y exigir a los nuevos tratamientos que sean mejores que los ya existentes<sup>23-25</sup>; como ejemplo, una nueva droga para el tratamiento de la depresión comparada con dosis subóptimas de drogas ya probadas como clínicamente útiles y 3) analizar los grupos comparados, desenmascarando diferencias que pueden depender de eventos que ocurren durante la evolución de una enfermedad: por ejemplo, el caso de una droga que disminuye el infarto no fatal en el grupo tratado, pero "ocultando" que en realidad en ese grupo (con respecto al control) existe una mayor mortalidad de causa coronaria, motivando que, obviamente, los infartos no fatales sobrevivan más (falso efecto de la intervención) ya que "se han muerto previamente" los fatales.

Otra estrategia es no aceptar desenlaces compuestos<sup>16-19</sup> que combinan eventos tales, como la muerte, los días de internación, la amputación y, por ejemplo, la fotocoagulación<sup>26</sup>. Clínicamente no es razonable ni útil para los pacientes considerar de la misma importancia médica la muerte que los días de internación o un procedimiento de fotocoagulación. Para permitir que médicos y pacientes pueden juzgar la importancia de cada uno de estos resultados es que se propone exigir: 1) la publicación de los resultados de cada desenlace clínico por separado y 2) la inclusión de resultados de desenlaces clínicamente relevantes.

A medida que se fragmenta en subgrupos la población de un estudio de tratamiento se corre más riesgo que el azar nos muestre un resultado falso. Como ejemplo es probable que, dentro de un estudio controlado, una droga para la hipertensión arterial pueda no tener el mismo efecto sobre el subgrupo de pacientes mayores de 85 años. Se aconseja valorar los subgrupos<sup>27</sup>: 1) definiendo que el subgrupo de pacientes tiene importancia clínica, por ejemplo un subgrupo de pacientes mayores de 85 años tendrá sentido si el resultado significa un cambio en su calidad de vida más que en la prolongación de la misma; 2) encontrando más de un trabajo vá-

lido cuyo resultado en el subgrupo planteado sea similar, usando el ejemplo anterior, otros trabajos que prueben mejoría en la calidad de vida similar al que estamos leyendo; 3) que las diferencias en subgrupos sean aquellas existentes dentro de un trabajo y no comparaciones entre subgrupos de distintos trabajos: por ejemplo, no aceptar que el subgrupo de pacientes hipertensos mayores de 85 años del trabajo que estamos valorando es diferente que un grupo de pacientes pertenecientes a otra cohorte de enfermos hipertensos de menor edad, ya que la diferencia puede ser debida a otros factores inherentes a dos poblaciones distintas más que al grupo etario y 4) a pesar de todo debemos leer y aceptar con prudencia y reserva, los resultados de subgrupos.

La importancia del efecto de una prescripción se refiere a la recomendación de prescripciones que hayan demostrado efecto sobre desenlaces clínicamente importantes, no recomendando tratamientos que se basen en desenlaces sustitutos<sup>28</sup>. Pedir a los desenlaces sustitutos: 1) que hayan demostrado una asociación con eventos clínicos de jerarquía, por ejemplo, utilizar los cambios en la carga viral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana es un desenlace sustituto aceptable ya que se ha encontrado relación entre la carga viral y el pronóstico del síndrome de inmunodeficiencia adquirido; 2) que estudios bien diseñados hayan modificado el desenlace sustituto: por ejemplo, la modificación de los valores de LDL colesterol (lipoproteína de baja densidad) puede aceptarse como sustituto del pronóstico en la enfermedad coronaria ya que se ha probado la relación entre sus valores y la frecuencia de eventos cardiovasculares; 3) que otras prescripciones hayan tenido efecto sobre el desenlace sustituto propuesto, por ejemplo, usando el ejemplo anterior, medidas no farmacológicas (descenso de peso, actividad física) para disminuir el colesterol (logrando disminuir los niveles de LDL) han demostrado efecto sobre la disminución de eventos cardiovasculares.

La magnitud del efecto de una prescripción se refiere a la medición objetiva de lo que ocurre sobre el desenlace clínico que consideramos de importancia para nuestro paciente. Se debe dar mayor importancia a los cambios absolutos en los resultados que a los cambios relativos que pueden exagerar la magnitud del efecto<sup>29-31</sup>.

El cálculo del número necesario de pacientes a tratar (NNT) para lograr el efecto de una intervención farmacológica, puede ayudarnos a continuar la tarea de la elección de la recomendación, con una valoración de la magnitud más práctica y sencilla. Por ejemplo, una droga puede disminuir la mortalidad, demostrando que en el grupo donde fue aplicada los pacientes tuvieron una reducción de eventos fatales de 3% comparados con el grupo control, en donde la disminución fue de 1%. La disminución de riesgo relativa ha sido de un 66%, pero la absoluta de tan solo 2%. Si utilizamos el NNT, que se

calcula dividiendo 100 sobre la diferencia absoluta, el resultado es 50 (100/2). Puede no significar lo mismo indicar una droga que reduce la muerte un 66%, que fijarse en que esa disminución relativa significa en realidad tan solo un 2% de disminución absoluta, o que hay que tratar a 50 pacientes (NNT) para lograr prevenir un evento cardiovascular.

### Lo que le interesa al accionar médico

El médico valora con mucha atención, cada vez que hace una prescripción, los riesgos de la enfermedad que tiene su paciente, los costos y los riesgos de su prescripción. Como ejemplo, la decisión de tratar a un paciente anciano cardiópata con un aneurisma de aorta abdominal, va a depender del balance entre los riesgos de ruptura del aneurisma, los riesgos de la intervención quirúrgica en un paciente con el corazón enfermo y los costos de la colocación alternativa de una prótesis endovascular.

Para valorar los riesgos de la enfermedad a tratar con la prescripción, proponemos tener en cuenta si no será el riesgo de la enfermedad bajo y el riesgo de la prescripción grande.

Desde la atención primaria de la salud hasta la medicina de alta complejidad las enfermedades tienen impacto en la mortalidad, la posibilidad y extensión de una internación, la utilización de tratamientos invasivos, los días de ausentismo laboral y las secuelas que pueden dejar a quienes las padecen.

En base a estas consideraciones cada uno de nosotros tendrá que pesar los riesgos en términos sencillos, aunque no por ello poco importantes: riesgo grande, menor, basal, bajo mínimo o remoto<sup>32</sup>. Volviendo al ejemplo anterior, el riesgo de ruptura de un aneurisma de aorta abdominal mayor a 5.5 cm es grande.

Otro interrogante respecto de los costos se refiere a si es posible financiar el tratamiento propuesto. Las innovaciones en la práctica clínica<sup>33-36</sup> han incrementado los costos en relación con las siguientes situaciones: 1) tratamiento de condiciones previamente intratables; 2) tratamiento de pacientes "considerados" previamente intratables porque ha cambiado la percepción del médico y de la sociedad: mayor seguridad en los procedimientos, más aceptables, menos invasivos, cambios con respecto a la edad y el rechazo a los tratamientos, cambios respecto a los conceptos de salud y enfermedad; 3) tipos de tratamiento más costosos: drogas, imágenes, análisis y 4) tratamientos intensivos: estadías más prolongadas, más análisis, más estudios, más tratamientos por paciente. Siguiendo con el ejemplo del paciente anciano con el aneurisma de aorta abdominal, la alternativa de la prótesis endovascular de aorta podría ser dificultosa de financiar en países de bajos recursos.

El papel de los costos en las decisiones clínicas sigue siendo controvertido. Aunque pocos niegan la importancia de los costos en las políticas poblacionales de salud, la relevancia de los costos en el paciente individual permanece dividida en dos criterios<sup>37</sup>: 1) criterio deontológico: lo mejor para cada individuo y 2) criterio utilitario: lo mejor para el individuo en un amplio contexto social que tenga en cuenta las necesidades de los otros.

Siempre se debe evaluar si el paciente individual o el sistema podrán financiar la recomendación.

Es una ardua tarea que corresponde al médico, al pensar en una recomendación, la valoración del riesgo de lo que va a prescribir.

Debemos analizar si los riesgos han sido medidos: 1) en comparación con enfermos de la misma enfermedad no tratados; 2) en comparación con toda la población y 3) los beneficios de acuerdo a la prevalencia de la enfermedad y la frecuencia de los efectos adversos.

En este punto es de utilidad valorar el número necesario para dañar (NND), una medida objetiva de perjuicio que puede ser comparada con el NNT ya explicado. Recientemente se ha publicado el efecto de la rosuvastatina<sup>38</sup> sobre eventos cardiovasculares importantes. Por cada 200 pacientes tratados para lograr un resultado favorable (NNT = 200) se corre el riesgo de provocar 2 nuevos casos de diabetes mellitus (NND = 2). Quedará a consideración de cada médico y de su paciente (como veremos más adelante) valorar si el riesgo vale la pena por el beneficio obtenido.

## Lo que le interesa al paciente

Los seis pasos anteriores culminan en los aspectos que involucran directamente al paciente: el máximo y mínimo efecto esperado por la prescripción, sus valores y preferencias y las molestias que puede sufrir por la indicación realizada.

Una pregunta que nuestros pacientes pueden hacernos y para la cual nosotros deberíamos ofrecer información es la que se refiere al máximo y al mínimo efecto de la prescripción.

Este máximo y mínimo efecto tiene relación con el efecto medio y su intervalo de confianza. Más allá de su significado estadístico que señala que un intervalo que pasa por la línea de no efecto no es significativo, debemos buscar el «significado clínico» de este intervalo<sup>39-43</sup>. Por ejemplo, un fármaco puede mejorar el pronóstico de la hipertensión arterial disminuyendo en un 20 % la posibilidad de infarto agudo de miocardio, expresado a través de un riesgo relativo de 0.8. Este hallazgo es clínicamente relevante. Si el intervalo de confianza de este riesgo relativo de 0.8 (tolerando el error habitual en medicina de 5 %), se ubica entre 0.6 y 1.2 este valor demuestra que el efecto de la droga podría significar un 40% de reducción

de la probabilidad de infarto en el paciente que la tomara (si aplicamos el extremo inferior del intervalo = 0.6, es decir una reducción de 0.4 deducida de restar 1, el punto de no efecto de un riesgo relativo, menos 0.6) o un 20 % de aumento (si consideramos el otro extremo del intervalo de confianza = 1.2 o sea 0.2 por encima de 1 o punto de no efecto) .

Este conocimiento debería ser compartido con el paciente: correr el riesgo de aumento de eventos o, ante la falta de otros tratamientos, ofrecerle la posibilidad de una clínicamente importante reducción de los episodios coronarios.

De esta manera un trabajo negativo estadísticamente puede ofrecer, en su efecto mayor (extremo superior del intervalo de confianza), una oportunidad a nuestro paciente.

Un trabajo positivo estadísticamente puede no ofrecernos, en su efecto menor (extremo inferior del intervalo de confianza), un cambio clínico de valor para nuestro paciente.

En este punto sería razonable no descartar un estudio porque sea negativo ni aplicarlo sin pensar si es positivo. Cualquiera de los extremos puede negarle a un paciente una recomendación basada en las mejores pruebas.

Las dos últimas consideraciones son las de mayor importancia por cuanto es fundamental tener claro que nuestros valores y preferencias pueden no ser los valores y preferencias de nuestros pacientes<sup>44-47</sup>.

Cada vez más los valores de los pacientes se basan en la Medicina Basada en Evidencia, ya que los medios de comunicación los enfrentan a las pruebas.

Los profesionales de la salud deberíamos ofrecer y poner a disponibilidad de nuestros pacientes pruebas que tengan las mejores características: 1) evidencia grande; 2) resultados importantes para los pacientes y 3) uso de métodos avalados para mejorar la validez evitando el manipuleo de datos. Esta actitud de ofrecer las mejores pruebas tiene el objetivo de enriquecer el conocimiento del paciente para influir, positivamente y con respeto, en sus valores y preferencias.

Cuánto puede molestar una inyección intramuscular, la colocación de una venopuntura o la ingesta de un medicamento no puede ser estimado partiendo de nuestra apreciación. Un ejemplo sobre este punto surge de una encuesta realizada a pacientes y médicos respecto a cuantas hemorragias digestivas serían capaces de tolerar durante un tratamiento anticoagulante para evitar un accidente cerebrovascular invalidante. La tolerancia de los pacientes al efecto adverso fue significativamente superior y distinta a la opinión de los médicos.

Se debe dar siempre lugar a la opinión del paciente respecto al impacto que tendrá sobre su vida la recomendación realizada<sup>48</sup>.

En conclusión, los diez pasos propuestos (Tabla 1) ponen de manifiesto la dificultad que entraña recomendar una prescripción de tratamiento.

TABLA 1.– Consideraciones para la realización de una recomendación de tratamiento basada en las mejores pruebas

---

¿Es la evidencia válida?

¿Se va a modificar un resultado clínicamente importante?

¿Cuál es la reducción del riesgo de la enfermedad?

¿Es riesgoso no hacer tratamiento?

¿Es posible financiar la recomendación?

¿Es riesgoso poner en práctica la recomendación?

¿Cuál es el máximo y cuál el mínimo efecto esperado?

¿El paciente está de acuerdo con la recomendación?

¿Es molesto para el paciente?

¿Recomendación de tratamiento fuerte o débil?

---

Pensamos que las prescripciones de tratamiento solamente deben ser hechas en aquellas situaciones en que hay pruebas que así lo avalen, los riesgos de prescribir sean aceptables y los pacientes conozcan los efectos adversos y participen activamente con sus valores y preferencias en la decisión final.

## Bibliografía

- Muir AJ, Schardt CM, Keitz SA. Applying evidence to the care of a patient with hepatitis C: how to develop a focused clinical question. *Semin Med Pract* 2002; 5: 6-16
- Langer D, Troosters T, Decramer M, et al. Grading recommendations: a matter of interpretation. *Chest* 2008; 133: 830.
- Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD. GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003; 169: 677-80.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129: 174-81.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004; 4: 38-44.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-8.
- Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl):123S-131S.
- Moher D, Jadad AR, Nichol G, et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* 1995; 16: 62-73.
- Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998; 317: 1185-90.
- Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA* 1999; 281: 1900-5.
- Guyatt G. Beyond the Basics. Grading Recommendations - A Qualitative Approach. Users' Guides to the Medical Literature. Part 2F. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 567-645.
- Guyatt G, Cook D, Devereaux PJ, et al. Part 1B: The Basics. Therapy. Users' Guides to the Medical Literature. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 49-55.
- Jaeschke R, Guyatt G, Barratt A, et al. Part 2B2: Beyond the Basics . Measures of Association. Users' Guides to the Medical Literature. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 309-51.
- Sackett, DL Straus SE, Richardson WS, et al. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Chapter 2. Second Edition Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000. p 29-67.
- Montori VM, Jaeschke R, Schünemann HJ, et al. Users' guide to detecting misleading claims in clinical research reports. *BMJ* 2004; 329: 1093-6.
- Ferreira-González I, Permyer-Miralda G, Busse JW, et al. Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 651-7.
- Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 19: 51: 701-7.
- Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-González I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330: 594-6.
- Ferreira-González I, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334: 786-92.
- McKibbin A, Hunt D, W. Richardson S, et al. Part 1: The Basics. Finding the Evidence. Users' Guides to the Medical Literature. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 13-49.
- Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res* 2008; 17: 179-93.
- Montori VM, Gandhi GY, Guyatt GH. Patient-important outcomes in diabetes-time for consensus. *Lancet* 2007; 370: 1104-6.
- Alcocer L, Fernandez-Bonetti P, Campos E, et al. Clinical efficacy and safety of telmisartan 80 mg once daily compared with enalapril 20 mg once daily in patients with mild-to-moderate hypertension: results of a multicentre study. *Int J Clin Pract Suppl* 2004; 145: 23-8.
- Sorof JM, Cargo P, Graepel J, et al. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 345-50.
- Kaplan SA, D'Alisera PM. Tolerability of alpha-blockade with doxazosin as a therapeutic option for symptomatic benign prostatic hyperplasia in the elderly patient: a pooled analysis of seven double-blind, placebo-controlled studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53: 201-6.
- American Association of Diabetes Educators. Intensive diabetes management: implications of the DCCT and UKPDS. *Diabetes Educ* 2002; 28: 735-40.
- Guyatt, G. Rennie, D. When to Believe a Subgroup Analysis. Oxman, A Guyatt, G. User's guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical

- cal Practice. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 553-66.
28. Guyatt G, Rennie D. Surrogate Outcomes. Bucher H, Guyatt G, Cook D, Holbrook A, McAlister F. User's guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 2002. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 393-414.
  29. Guyatt. Part 2B2: Beyond the Basics. Measures of Association. The Number Needed to Treat. User's guides to the Medical Literature. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 351-69.
  30. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; 318: 1728-33.
  31. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, et al. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ* 1996; 312: 426-9.
  32. Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002 6; 324: 827-30.
  33. Mavranzouli I; on behalf of the LARC Guideline Development Group. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod* 2008; 23:1338-45.
  34. Knapp M, Windmeijer F, Brown J, et al; On behalf of the SOHO Study Group. Cost-Utility Analysis of Treatment with Olanzapine Compared with Other Antipsychotic Treatments in Patients with Schizophrenia in the Pan-European SOHO Study. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 341-58.
  35. Zowall H, Cairns JA, Brewer C, et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *BJOG* 2008; 115: 653-62.
  36. Gusi N, Tomas-Carus P. Cost-utility of an 8-month aquatic training for women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 24-31.
  37. Guyatt G. Part 2: Beyond the Basics. Economic Analysis. Cost: Just Another Outcome?. User's guides to the Medical Literature. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 621-45.
  38. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
  39. Guyatt G, Walter S, Cook D, Jaeschke R. Part 2B2: Beyond the Basics. Confidence Intervals. User's guides to the Medical Literature. 1st edition Chicago: AMA Press, 2002, p 339-51.
  40. Simon R. Confidence intervals for reporting results of clinical trials. *Ann Intern Med* 1986; 105: 429-35.
  41. Gardner MJ, Altman DG. Statistics with confidence: Confidence Intervals and Statistical Guidelines. 2nd edition. London: BMJ 2005. p 3-28.
  42. Bulpitt CJ. Confidence intervals. *Lancet* 1987;1: 494-7.
  43. Pocock SJ, Hughes MD. Estimation issues in clinical trials and overviews. *Stat Med* 1990; 9: 657-71.
  44. Guyatt G, Straus S, McAlister F, et al. Part 2: Beyond the Basics. Incorporating Patient Values. User's guides to the Medical Literature. 1st edition. Chicago: AMA Press, 2002, p.567-83
  45. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131: 492-501
  46. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622-9.
  47. Guyatt G, Naylor CD, Juniper E, et al. Part 2: Beyond the Basics. Quality of Life. User's guides to the Medical Literature. 1st edition, Chicago: AMA Press, 2002, p 309-29.
  48. Montori VM, Leung TW, Devereaux PJ, et al. Can contraindications compromise evidence-based, patient-centered clinical practice? *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: 92-101.

-----

*Me volví y vi debajo del sol, que ni es de los ligeros la carrera, ni la guerra de los fuertes, ni aun de los sabios el pan, ni de los prudentes las riquezas, ni de los elocuentes el favor, sino que tiempo y ocasión acontecen a todos.*