

ARTÍCULO ORIGINAL

Diferencias entre las características basales de los pacientes en los ensayos clínicos, según el tamaño de la muestra. Un estudio meta-epidemiológico

Differences Between Baseline Characteristics of Patients in a RCT by Sample Size. Meta-Epidemiological Study / Diferenças entre as características basais dos pacientes nos ensaios clínicos segundo o tamanho da mostra. Um estudo meta-epidemiológico

Daniel Vanegas Isaza¹, Mateo Zuluaga Gómez¹, Jorge Hernando Donado Gómez²

Fecha de recibido:

14 de febrero de 2013

Fecha de aprobación:

5 de junio de 2013

RESUMEN

Objetivo: determinar las diferencias en las variables cualitativas y cuantitativas de las características basales de los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria, según su tamaño de muestra.

Metodología: estudio observacional, transversal que incluyó los ensayos clínicos con asignación aleatoria publicados en cuatro revistas médicas generales de alto factor de impacto. Según su tamaño de muestra, se dividieron en cinco estratos y se evaluó la diferencia entre variables cualitativas y cuantitativas de las características basales.

Resultados: se analizaron 1000 variables de los pacientes que participaron en ensayos clínicos. Cuando se comparó cada uno de los grupos por tamaño de muestra con respecto al de ≥ 5000 pacientes, se encontró que las diferencias de medias disminuían a medida que los tamaños de muestra tenían mayor número de pacientes.

Conclusiones: la diferencia de resultados de las características basales de los ensayos clínicos, es inversamente proporcional al tamaño de muestra y, por encima de 500 pacientes por grupo, las diferencias promedio serían menores al 1.2%.

Palabras clave: ensayo clínico; tamaño de la muestra; distribución aleatoria.

ABSTRACT

Objective: To determine the differences in qualitative and quantitative variables in the baseline characteristics of the controlled clinical trials randomized by sample size.

Methods: Observational, cross-sectional study including randomized clinical trials published in four high impact factor general medical journals. They were divided into five strata according to sample size; the differences between qualitative and quantitative variables of baseline characteristics were evaluated.

Results: One thousand variables of patients participating in clinical trials were analyzed. By comparing each of the groups according to sample size with respect to the group of ≥ 5000 patients, it was determined that the mean differences decreased as the sample sizes included a greater number of patients.

Conclusions: The differences in results of the baseline characteristics of clinical trials are inversely proportional to the sample size, and the average differences in groups above 500 patients would be less than 1.2%.

Keywords: clinical trial; sample size; random allocation.

1. Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia
2. Médico internista y epidemiólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia

Dirección de

correspondencia: Jorge Hernando Donado Gómez.
Correo electrónico:
jdonado@hptu.org.co

RESUMO

Objetivo: Determinar as diferenças nas variáveis qualitativas e quantitativas das características basais dos ensaios clínicos controlados com atribuição aleatória segundo seu tamanho de mostra.

Metodologia: Estudo observacional, cross sectional que incluiu os ensaios clínicos com atribuição aleatória publicados em quatro revistas médicas gerais de alto fator de impacto. Segundo o de tamanho de mostra deles, dividiram-se em cinco estratos, avaliou-se a diferença entre variáveis qualitativas e quantitativas das características basais.

Resultados: Analisaram-se 1000 variáveis dos pacientes que participaram em ensaios clínicos. Ao comparar cada um dos grupos por tamanho de mostra com respeito ao de ≥ 5000 pacientes se encontrou que as diferenças de médias diminuían à medida que os tamanhos de mostra tinham maior número de pacientes.

Conclusões: A diferença de resultados das características basais dos ensaios clínicos, é inversamente proporcional ao tamanho de mostra e acima de 500 pacientes por grupo as diferencias média seriam menores a 1.2%.

Palavras chave: ensaio clínico; tamanho da amostra; distribuição aleatória.

INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos controlados son considerados como el mejor diseño epidemiológico para estudiar los efectos de intervenciones médicas, debido a que la asignación aleatoria, teóricamente, resulta en grupos de estudio similares y comparables^{1,2}.

En los ensayos clínicos, las características basales se refieren al estado de los participantes antes de comenzar la intervención. Estas características evaluadas son medidas mediante entrevista, cuestionario, examen físico o pruebas de laboratorio o imagenología. Para valorar la comparabilidad de los grupos de estudio, se deben incluir factores de riesgo o pronóstico, características demográficas, socioeconómicas y antecedentes médicos de los participantes³.

La asignación aleatoria es la herramienta que define y diferencia el ensayo clínico controlado de otros tipos de estudios porque es la principal estrategia metodológica y logra una distribución equilibrada de las características de los pacientes, logra que sean similares en todas las características conocidas y desconocidas, a excepción de la intervención que se recibe⁴⁻⁶.

Si hay diferencias significativas en las características basales se pueden producir resultados sesgados. Por esto es que se recomienda evaluar la comparabilidad de los grupos al inicio. Se dice que en estudios

pequeños, la asignación aleatoria podría no producir grupos enteramente comparables.

En el presente estudio se pretende determinar cómo son las diferencias en las características basales de los pacientes en los grupos, de acuerdo con el tamaño de la muestra en los ensayos clínicos con asignación aleatoria.

MÉTODOLÓGÍA

Se realizó un estudio observacional, transversal, meta-epidemiológico.

Como criterios de inclusión se establecieron: ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria publicados en cualquiera de las cuatro revistas médicas generales con mayor factor de impacto: New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, British Medical Journal (BMJ). Así mismo, las publicaciones deberían ser antes del 30 de agosto de 2012. Los ensayos clínicos debían ser estudios de grupos paralelos, con aleatorización 1:1, que evalúen una intervención en la que se describiera correctamente la generación (tablas de números aleatorios o números aleatorios por computador) y enmascaramiento de la secuencia aleatoria (llamada central, sistema de respuesta de voz interactivo, sistema de respuesta web interactivo o sobres sellados opacos).

Se definieron rangos o estratos de tamaño de muestra de la siguiente manera: <100 pacientes, 100-499 pacientes, 500-999 pacientes, 1000-4999 pacientes, \geq 5000 pacientes por grupo en el estudio. Ambos brazos del estudio debían estar en el mismo rango de tamaño de muestra.

Para cada uno de los estratos por tamaño de muestra se tomaron, de la tabla de características basales de los artículos, las variables cualitativas o categóricas y cuantitativas o de razón hasta completar 100 variables de cada una por grupo de tamaño de muestra.

Posteriormente, los datos se digitaron en una base de datos en Microsoft Excel 2010. Para garantizar la calidad del dato se realizó, por dos autores, revisión aleatoria del 20% de la información del compañero.

Las diferencias absolutas entre las variables categóricas y continuas de las características basales de los ensayos clínicos se describen mediante media, mediana, desviación estándar, valor mínimo y máximo, rango y rango intercuartílico (P25-75). Se compararon las diferencias absolutas de los grupos con respecto al grupo \geq 5000 y se empleó la prueba de *t* de Student para muestras independientes, con un valor de alfa de 0.05 para la significancia estadística. Para ajustar por multiplicidad, se hizo en forma escalonada o secuencial cada comparación de las medias, entre el grupo de \geq 5000 y el grupo de < 100 y así, sucesivamente, con los estratos de tamaño de muestra. Si se encontraba alguna diferencia no significativa estadísticamente no se continuaba con el siguiente estrato.

Se considera una investigación sin riesgo de acuerdo con la resolución número 008430 del 4 de octubre de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia, en su artículo 11.

RESULTADOS

Se analizaron 54 ensayos clínicos para recolectar las 1000 variables (500 cuantitativas y 500 cualitativas) que correspondían a características basales de los pacientes.

De acuerdo con los criterios de inclusión y con el rango de tamaño de muestra, se tuvieron ocho artículos en el grupo correspondiente a \leq 100 pacientes⁷⁻¹⁴, 12 artículos del grupo entre 101-499 pacientes¹⁵⁻²⁶, 15 artículos en el grupo de 500-999 pacientes²⁷⁻⁴¹, 10 artículos del grupo entre 1000-4999⁴²⁻⁵⁰, y 9 artículos para el grupo \geq 5000 pacientes por grupo en el ensayo clínico⁵¹⁻⁶⁰.

De acuerdo con la naturaleza de la variable, se identificó que la media de la diferencia por estrato del tamaño de muestra disminuyó, tanto en las variables cuantitativas como en las cualitativas y, cuando se incluyó la comparación de ambas, a medida que dicho grupo aumentaba en su número de pacientes (Tabla 1), se reflejó que los grupos de muestra con mayor número de pacientes pre-

sentan una menor diferencia entre los resultados de las variables comparadas.

Cuando se comparó cada grupo de muestra con respecto al grupo de \geq 5000 pacientes, se encontró que las diferencias absolutas de medias son estadísticamente significativas y disminuyen a medida que los grupos de muestra incluyan un número mayor de pacientes (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, en el que se analizan en total 1000 variables de las características basales de 54 ensayos clínicos publicados en las cuatro revistas médicas generales con mayor factor de impacto, se evidencia que las diferencias entre los grupos son inversamente proporcionales al tamaño de los mismos.

Como la asignación aleatoria de las intervenciones en los ensayos clínicos puede producir fluctuaciones por azar entre los grupos, se debe comprobar el grado de similitud alcanzada y evaluar las características iniciales de los participantes⁶¹.

Es preciso analizar las características basales de los participantes en los ensayos clínicos porque permite establecer la validez interna del estudio y, en forma indirecta, pone de manifiesto el éxito de la asignación aleatoria de los pacientes. Si se encuentran diferencias importantes en factores que tengan relación pronóstica con el desenlace de interés, pueden explicar resultados sesgados del efecto de la intervención que se estudia^{61,62}.

Igualmente, para la validez externa, generalización o aplicación de los resultados del estudio, es menester conocer cómo fueron las características de los sujetos estudiados, lo que se encuentra en la Tabla 1 de los ensayos clínicos⁶³⁻⁶⁵.

En todos los grupos de muestra, las diferencias son mayores para las variables de naturaleza cualitativa que las correspondientes a las cuantitativas, lo que puede ser explicado por tener un nivel o escala de medición menor que la variable continua⁶⁶.

Con respecto a la distribución de los resultados de las variables, en casi todas las diferencias la mediana fue menor que la media, lo que evidencia que puede haber valores extremos de diferencia con asimetría hacia la derecha, ya que en todos los casos la diferencia mínima fue de cero, pero el límite superior fue variable, es decir, hace que las dispersión de los datos sea amplia, como se deduce de los valores de la desviación típica en los diferentes grupos estudiados.

En resumen, esta investigación apoya que a mayor tamaño de muestra en los grupos hay menores diferencias entre las características basales y, prácticamente, por encima de 500 pacientes por grupo las diferencias promedio serían menores al 1.2%. ■

Tabla 1. Comparación de las diferencias absolutas entre los estratos, según el tamaño de muestra y la naturaleza de la variable.

Grupo o estrato de muestra	Naturaleza de la variable*	Media (D.E.)	IC 95% de la media	Mediana	Rango	Mín	Max	P25	P 75
< 100	Cualitativa	5.8 (4.9)	4.45 – 7.15	4.9	23	0	23	2.0	8.6
	Cuantitativa	1.4 (1.8)	0.9 – 1.9	0.8	11	0	11	0.2	1.9
	Ambas	3.6 (4.3)	2.41 – 4.78	2.0	23	0	23	0.6	5.0
100 – 499	Cualitativa	3.0 (2.8)	2.66-3.35	2.0	16	0	16	1.0	4.0
	Cuantitativa	0.9 (2.7)	0.57-1.23	0.3	25	0	25	0.0	0.8
	Ambas	2.0 (3.0)	1.63-2.36	1.0	25	0	25	0.1	2.9
500 – 999	Cualitativa	1.2 (1.1)	1.16-1.24	1.0	5,5	0	5.5	0.4	1.7
	Cuantitativa	0.6 (1.5)	0.49-0.7	0.2	12	0	12	0.0	0.5
	Ambas	0.9 (1.3)	0.81-0.99	0.5	12	0	12	0.1	1.1
1000 – 4999	Cualitativa	1.0 (0.8)	0.97-1.03	1.0	4	0	4	0.2	1.5
	Cuantitativa	0.5 (1.3)	0.45-0.55	0.1	8	0	8	0.0	0.4
	Ambas	0.7 (1.1)	0.66-0.74	0.3	8	0	8	0.0	1.0
≥ 5000	Cualitativa	0.4 (0.4)	0.39 – 0.41	0.3	3,5	0	3.5	0.2	0.7
	Cuantitativa	0.1 (0.2)	0.09 – 0.11	0.1	1,2	0	1.2	0.0	0.2
	Ambas	0.3 (0.4)	0.29 – 0.31	0.2	3,5	0	3.5	0.0	0.4

*Cualitativas n=100, Cuantitativas n=100 y Ambas n=200 (cualitativas más cuantitativas) +D.E. Desviación estándar.

Tabla 2. Diferencia absoluta de medias por estrato de tamaño de muestra en comparación con ≥5000 pacientes.

Grupo o estrato de muestra	Naturaleza de la variable*	Media (D.E.)	IC 95% de la media	Mediana
< 100	Cualitativa	5.8 (4.9)	5.3 (4.3-6.3)	<0.001
	Cuantitativa	1.4 (1.8)	1.2 (0.9-1.6)	<0.001
	Ambas	3.6 (4.3)	3.3 (2.7-3.9)	<0.001
100 – 499	Cualitativa	3.0 (2.8)	2.6 (2.0-3.2)	<0.001
	Cuantitativa	0.9 (2.7)	0.7 (0.2-1.2)	0.007
	Ambas	2.0 (3.0)	1.6 (1.2-2.1)	<0.001
500 – 999	Cualitativa	1.2 (1.1)	0.7 (0.5-1.0)	<0.001
	Cuantitativa	0.6 (1.5)	0.4 (0.1-0.7)	0.003
	Ambas	0.9 (1.3)	0.6 (0.4-0.8)	<0.001
1000 – 4999	Cualitativa	1.0 (0.8)	0.5 (0.3-0.7)	<0.001
	Cuantitativa	0.5 (1.3)	0.3 (0.0-0.6)	0.010
	Ambas	0.7 (1.1)	0.4 (0.2-0.6)	<0.001
≥ 5000	Cualitativa	0.4 (0.4)	-	-
	Cuantitativa	0.1 (0.2)	-	-
	Ambas	0.3 (0.4)	-	-

*Cualitativas n=100, Cuantitativas n=100 y Ambas n=200 (cualitativas más cuantitativas) +D.E. Desviación estándar.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Groenwold RH, Donders AR, Van der Heijden GJ, Hoes AW, Rovers MM. Confounding of subgroup analyses in randomized data. *Arch Intern Med.* 2009;169(16):1532-4.
2. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):834-40.
3. Friedman LM, Furberg C, DeMets DL. Baseline assessment. In: Friedman LM, Furberg C, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials.* 4. ed. New York, NY : Springer; 2010. p. 169.
4. La Caze A, Djulbegovic B, Senn S. What does randomisation achieve? *Evid Based Med.* 2012;17(1):1-2.
5. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet.* 2002;359(9305):515-9.
6. Pertegas SP. Investigación: la distribución normal 1/12. *Cad Aten Primaria.* 2001;8:268-74.
7. Costa ML, Achten J, Parsons NR, Edlin RP, Foguet P, Prakash U, *et al.* Total hip arthroplasty versus resurfacing arthroplasty in the treatment of patients with arthritis of the hip joint: single centre, parallel group, assessor blinded, randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:e2147-e2147.
8. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, *et al.* Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(22):2383-9.
9. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, *et al.* Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012;367(4):329-39.
10. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, *et al.* Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2466-73.
11. Mills KL, Teesson M, Back SE, Brady KT, Baker AL, Hopwood S, *et al.* Integrated exposure-based therapy for co-occurring posttraumatic stress disorder and substance dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(7):690-9.
12. Paton NI, Goodall RL, Dunn DT, Franzen S, Collaco-Moraes Y, Gazzard BG, *et al.* Effects of hydroxychloroquine on immune activation and disease progression among HIV-infected patients not receiving antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(4):353-61.
13. Traverse JH, Henry TD, Ellis SG, Pepine CJ, Willerson JT, Zhao DX, *et al.* Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells 2 to 3 weeks following acute myocardial infarction on left ventricular function: the LateTIME randomized trial. *JAMA.* 2011;306(19):2110-9.
14. Wong C, Jayaram L, Karalus N, Eaton T, Tong C, Hockey H, *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):660-7.
15. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, *et al.* Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2012;367(8):716-24.
16. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(20):2161-8.
17. Bhatnagar S, Wadhwa N, Aneja S, Lodha R, Kabra SK, Natchu UC, *et al.* Zinc as adjunct treatment in infants aged between 7 and 120 days with probable serious bacterial infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9831):2072-8.
18. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, *et al.* Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(22):2390-9.
19. Cima RF, Maes IH, Joore MA, Scheyen DJ, El Refaie A, Baguley DM, *et al.* Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9830):1951-9. 20.
21. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, *et al.* Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(21):2269-77.
22. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, Massaro JM, Griffith JL, D'Agostino RB, *et al.* Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(18):1925-33.
23. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, *et al.* Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879-86.

24. Vernooij JW, Kaasjager HA, Van der Graaf Y, Wierdsma J, Grandjean HMH, Hovens MM, *et al.* Internet based vascular risk factor management for patients with clinically manifest vascular disease: randomised controlled trial. *BMJ.* 2012:e3750–e3750.
25. Walsh JM, McGowan CA, Mahony R, Foley ME, McAuliffe FM. Low glycaemic index diet in pregnancy to prevent macrosomia (ROLO study): randomised control trial. *BMJ.* 2012;345(aug301):e5605–e5605.
26. Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9843):731–7.
27. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, *et al.* Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689–98.
28. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, *et al.* Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012;367(18):1714–23.
29. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, *et al.* Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2406–15.
30. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, *et al.* Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1000–9.
31. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, *et al.* Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9812):221–8.
32. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, *et al.* Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991–1001.
33. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, *et al.* Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367(25):2375–84.
34. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, *et al.* Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365(21):1980–9.
35. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, *et al.* Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(14):1415–23.
36. Mozaffarian D. Fish Oil and postoperative fish oil and postoperative atrial fibrillation: the omega-3 fatty acids for prevention of post-operative atrial fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA.* 2012; 308(19):2001-11.
37. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, *et al.* Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2078–87.
38. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, De Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, *et al.* Cardiorenal End Points in a Trial of Alikiren for Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367(23):2204-13
39. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, *et al.* Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;308(8):777–87.
40. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, *et al.* Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9810):39–46.
41. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010;363(25):2385–95.
42. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med.* 2012;367(9):817–25.
43. TEINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287–97.
44. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, *et al.* Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012;380(9839):349–57.
45. Isanaka S, Mugusi F, Hawkins C, Spiegelman D, Okuma J, Aboud S, *et al.* Effect of high-dose vs standard-dose multivitamin supplementation at the initiation of HAART on HIV disease progression and mortality in Tanzania: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(15):1535–44.
46. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, Mughal MZ, Masher MI, Bhutta ZA, *et al.* Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet.* 2012;379(9824):1419–27.
47. Newman MF, Ferguson TB, White JA, Ambrosio G, Koglin J, Nussmeier NA, *et al.* Effect of adenosine-regulating agent acadesine on morbidity and mortality associated with coronary artery bypass grafting: the RED-CABG randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(2):157–64.
48. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, *et al.* The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9834):2352–63.

49. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, *et al.* Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2012;379(9819):923–31.
50. Walden M, Atroshi I, Magnusson H, Wagner P, Hagglund M. Prevention of acute knee injuries in adolescent female football players: cluster randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344(may031):e3042–e3042.
51. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, *et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012;367(4):319–28.
52. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011;364(9):818–28.
53. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92.
54. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, *et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–28.
55. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883–91.
56. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, *et al.* Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1282–91.
57. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, *et al.* Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012; *N Engl J Med.* 2012; 367(22):2089–99
58. Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, Macfadyen J, Schwartz M, *et al.* Multivitamins in the Prevention of Cardiovascular Disease in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2012;308(17):1751–60.
59. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, *et al.* Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2012;366(1):20–33.
60. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915–27.
61. Altman DG, Doré CJ. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet.* 1990 Jan 20;335(8682):149–53.
62. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(8):635–41.
63. Altman DG, Bland JM. Generalisation and extrapolation. *BMJ.* 1998;317(7155):409–10.
64. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet.* 2005;365(9453):82–93.
65. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB. Users' guides to the medical literature: XX. Integrating research evidence with the care of the individual patient. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 2000;283(21):2829–36.
66. Daniel WW. Bioestadística: base para el análisis de las ciencias de la salud. México: Limusa Wiley; 2006.