

# Estudios de intervención no aleatorizados (TREND)

Carles Vallvé<sup>a</sup>, Maite Artés<sup>b</sup> y Erik Cobo<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>Farmacólogo clínico. Cardedeu. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Adelphi Targis S.L. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad Politécnica de Catalunya. Barcelona.

<sup>d</sup>Comité Editorial de MEDICINA CLÍNICA. Barcelona. España.

Cuando hay razones que impidan la realización de un ensayo clínico controlado, se necesitan los estudios de intervención no aleatorizados, pero para comunicar con transparencia los resultados obtenidos en ellos debe emplearse de forma sistemática la lista de comprobación TREND. Ello implica que los estudios no aleatorizados deben emplear los restantes grados de calidad metodológica tradicionales en el ensayo aleatorizado y que la incertidumbre añadida por el mecanismo de asignación debe ser explícitamente comentada y, a ser posible, cuantificada.

*Palabras clave:* Ensayos no aleatorizados. Listas de comprobación. TREND. Efectividad. Eficacia.

## Non-randomized evaluation studies (TREND)

**Nonrandomized intervention trials are needed when randomized clinical trials cannot be performed. To report the results from nonrandomized intervention studies transparently, the TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs) checklist should be used. This implies that nonrandomized studies should follow the remaining methodological tools usually employed in randomized trials and that the uncertainty introduced by the allocation mechanism should be explicitly reported and, if possible, quantified.**

*Key words:* Nonrandomized trials. Checklists. TREND. Effectiveness. Efficacy.

El ensayo clínico con asignación al azar es el método más fiable para determinar la eficacia de una intervención terapéutica y el procedimiento de elección cuando se trata de obtener la autorización sanitaria de un nuevo medicamento. La asignación aleatoria es el único procedimiento que asegura que los pacientes incluidos en el estudio provienen de la misma población y, por tanto, que al iniciar el estudio son comparables. Además, la asignación aleatoria favorece el enmascaramiento de las intervenciones y, desde un punto de vista ético, asegura que todos los pacientes tengan la misma probabilidad de que se les incluya en un determinado grupo experimental<sup>1</sup>.

La asignación al azar es, por lo tanto, una pieza clave del proceso de inferencia que permite aplicar a pacientes futuros los resultados obtenidos en un ensayo clínico, pero ello no implica que cualquier decisión terapéutica deba basarse en un ensayo clínico aleatorizado. Como concluyen Smith y Pell<sup>2</sup>, «aquellos que defiendan que sólo el ensayo clínico aleatorizado puede dar base suficiente para la adopción de

una intervención terapéutica o preventiva deberían participar como voluntarios en un estudio aleatorizado y con intercambio del tratamiento sobre el efecto del paracaídas en la prevención del politraumatismo en un salto desde 1.000 metros de altura». El efecto del paracaídas es de tal magnitud que sobrepasa los posibles sesgos de una comparación con datos procedentes de otras fuentes.

Por otra parte, hay situaciones en que la asignación aleatoria resulta difícil de llevar a término. Los problemas del ensayo clínico en psicoanálisis son un claro ejemplo: *a)* la selección de pacientes es compleja –en el estudio STOPPP<sup>3</sup>, de un total de unos 1.500 pacientes se seleccionó una muestra de 756, de los que se incluyó en el estudio a 202, que se asignaron a psicoanálisis o psicoterapia–; *b)* el número de abandonos es elevado –se ha calculado que en un análisis de 5 años de duración sólo continuarán en tratamiento la mitad de los que lo iniciaron<sup>4</sup>–, y *c)* la selección del analista no es al azar, sino que elige libremente el propio paciente –lo que puede ser un sesgo importante, dado que la experiencia profesional del analista se considera decisiva. No resulta extraño que el psicoanálisis haya recurrido de forma casi exclusiva a los estudios de casos clínicos y a algunos estudios de carácter empírico. Pero el problema es más amplio: en 1998 Martha N. Hill, presidenta de la American Heart Association, ya indicó que el hecho de que la enfermedad cardiovascular fuera la primera causa de muerte en Estados Unidos se debía, al menos en parte, a la brecha existente entre los ensayos clínicos, que habían demostrado la eficacia de diferentes intervenciones terapéuticas, y la práctica diaria de los profesionales de la salud, el propio comportamiento de los pacientes y la actitud del público en general<sup>5</sup>. De hecho, esta observación fue posterior a la constitución en 1995 de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, cuya finalidad es trasladar la investigación farmacoeconómica y de resultados en salud a la práctica, para asegurar que los recursos sanitarios se utilizan de forma eficiente, justa e inteligente.

Así pues, se acepta que los estudios no aleatorizados son necesarios cuando: *a)* resulta imposible o no es ético realizar un ensayo clínico controlado; *b)* el objetivo del estudio es analizar la efectividad en condiciones de práctica clínica real; *c)* interesa evaluar el coste-efectividad de una intervención terapéutica, o *d)* la cadena causal del efecto de la intervención es muy compleja<sup>6</sup>.

Los ensayos clínicos pragmáticos, en los que se pretende que las condiciones experimentales sean lo más similar posible a las de la práctica clínica habitual serían una alternativa pero, hasta el momento, no han alcanzado la generalización que parecen merecer<sup>7</sup>. En estos ensayos no aleatorizados, el problema se puede compensar en parte mediante métodos bayesianos que cuantifiquen hasta qué punto los resultados obtenidos son explicables por posibles sesgos de selección de pacientes<sup>8</sup>.

Erik Cobo ha recibido financiación del Instituto de Salud Carlos III mediante la ayuda FIS PI041945. «Efecto de la inclusión de revisores y del uso de listas de comprobación en la mejora de la calidad de publicaciones biomédicas».

Correspondencia: Dr. C. Vallvé.

Apartado de correos 157. 08440 Cardedeu. Barcelona. España.

Correo electrónico: vallve@telefonica.net

TABLA 1

**El cuestionario TREND (versión 1.0)**

Sección	N.º	Descripción	Ejemplo
<b>Título y resumen</b>	1	Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. <i>Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado</i>	1
<b>Introducción</b>			
Antecedentes	2	<i>Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento</i>	2
<b>Métodos</b>	3	Criterios de selección de participantes, <i>incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos)</i>	
Participantes		Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el <i>método de muestreo</i> si se utilizó un plan sistemático de muestreo.	3.1
		Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos	3.2
Intervenciones	4	Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? <i>Unidad de administración: ¿cómo se agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ¿Quién administró la intervención?</i>	4.1
		<i>Instalaciones en las que se administró la intervención</i>	4.2
		Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran?	4.3
		Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad?	4.4
		<i>Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos)</i>	4.5
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis	
Variables	6	Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas. <i>Métodos utilizados para registrar los datos</i> y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas	6
Tamaño muestral	7	Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio	
Método de asignación	8	<i>Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión (ejemplo: formación de bloques, estratificación, minimización). Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria (ejemplo: apareamiento)</i>	8
Enmascaramiento	9	Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de <i>cómo se cumplió</i> el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo	9
Unidad de análisis	10	<i>Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención (ejemplo: individuo, grupo o comunidad). Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia (ejemplo: ajustando las estimaciones del error estándar mediante el efecto de diseño o utilizando análisis multivariante)</i>	10
Métodos estadísticos	11	Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. <i>Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados</i>	
<b>Resultados</b>			
Flujo de participantes	12	Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama) Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento) Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos	
Reclutamiento	13	Fechas correspondientes a los periodos de reclutamiento y de seguimiento	
Datos basales	14	Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. <i>Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana</i>	14

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 1

**El cuestionario TREND (versión 1.0) (continuación)**

Sección	N.º	Descripción	Ejemplo
Datos basales, equivalencia	15	Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales	15
Análisis cuantitativo	16	Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio, especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo	16
Resultados y tendencias	17	Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto ( <i>effect size</i> ) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación Inclusión de los resultados no modificados o negativos <i>Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan</i>	
Análisis secundarios	18	Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos, indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio	18
Acontecimientos adversos	19	Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza)	19
<b>Discusión</b>			
Interpretación	20	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio <i>Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos</i> Discusión de la investigación: <i>programática, o implicaciones prácticas</i>	
Extrapolación	21	Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, <i>incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio</i> , y otros aspectos relacionados con este contexto	
Evidencias en conjunto	22	Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general	

*Observaciones.* El enmascaramiento de los participantes o de los que administran la intervención puede resultar imposible o innecesario en muchas intervenciones sobre la conducta. Se puede informar de las teorías usadas para diseñar la intervención (apartado 2) como parte del apartado 4. La comparación entre las características basales de la población en estudio y las de la población diana (apartado 14) se puede informar como parte del apartado 21. Las descripciones en cursiva han sido añadidas, modificadas o resaltadas de la declaración CONSORT. Las secciones y las descripciones en cursiva no se encuentran incluidas en la declaración CONSORT, pero se consideran importantes en el caso de intervenciones sobre el comportamiento que utilizan diseños experimentales no aleatorizados. La declaración CONSORT o el documento explicativo<sup>14</sup> proporcionan ejemplos significativos para las secciones o las descripciones impresas en letra normal. En *Annals of Internal Medicine* se ha publicado un formato estructurado para la discusión (información para los autores; [www.annals.org](http://www.annals.org)).

Un problema adicional en todo estudio es la posibilidad de que se cometa un fraude. Las normas de buena práctica clínica, implementadas en Europa en 1997, no parece que hayan resuelto definitivamente este problema<sup>9</sup>. Es muy importante disponer de salvaguardas que faciliten la realización de auditorías en caso de sospecha justificada de resultados poco creíbles.

**La lista de comprobación TREND**

Es una realidad que las decisiones clínicas no siempre se adoptan de acuerdo con los datos obtenidos mediante un ensayo clínico. La experiencia del médico, la práctica clínica y, en último extremo, los estudios de carácter pragmático tienen una importancia a veces decisiva.

El objetivo de TREND es mejorar la calidad de los artículos científicos o de las guías terapéuticas que pueden servir como base para efectuar recomendaciones sobre intervenciones en ciencias de la salud y de la conducta.

Es imprescindible que todo estudio se realice de acuerdo con unas normas que aseguren la fiabilidad de los datos obtenidos y la calidad de las conclusiones que pueden derivar de ellos. Por este motivo, los Centers for Disease Control and Prevention y un grupo de editores de revistas científicas

han desarrollado con el nombre de *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs* (TREND) una guía que se publicó por primera vez en marzo de 2004 y que deberían cumplir autores, revisores y editores de estudios de intervención no aleatorizados<sup>10</sup>. La publicación de la guía TREND aporta transparencia a la evaluación de intervenciones sobre la salud mediante estudios distintos de los ensayos clínicos<sup>11</sup>. El adjetivo *transparent* no es casual: los autores consideran que la claridad en la exposición de los datos es un elemento clave en cualquier estudio relativo al cuidado de la salud.

A continuación se mencionan los puntos de la lista de comprobación TREND que son específicos y aquellos comunes con la lista CONSORT de los estudios aleatorizados.

**Puntos específicos**

Esta lista de comprobación se diferencia de la CONSORT fundamentalmente en que requiere información adicional sobre los apartados siguientes (entre paréntesis, la numeración de dichos apartados de la guía TREND):

a) La teoría que justifica la intervención estudiada (2) y una descripción detallada (4) de ésta.

TABLA 2

**Ejemplo de especificaciones acordes con TREND**

Ejemplo: un estudio de intervención preventiva de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

1. Título: ensayo no aleatorizado de una intervención de asesoramiento basada en el hospital sobre la infección por VIH dirigida a mujeres afroamericanas usuarias de drogas
2. Teoría: la intervención comunitaria sobre sida se basa en la teoría de aprendizaje social
- 3.1. Método de reclutamiento: utilización de una lista alfanumérica de posibles encuentros y momentos, destinada a identificar los sujetos elegibles, seleccionando cada décima cita para decidir el lugar y el momento del reclutamiento
- 3.2. Procedimiento de reclutamiento: expertos acreditados entrevistaron a los sujetos en encuentros ocasionales en bares de homosexuales
- 4.1. Unidad de administración: la intervención se administró a pequeños grupos de 5 a 8 sujetos
- 4.2. Instalaciones: la intervención se proporcionó en los mismos bares; la intervención se administró en las salas de espera de clínicas de enfermedades de transmisión sexual
- 4.3. Cantidad y duración: la intervención se administró en 5 sesiones de 1 h; la intervención consistió en asesoramiento y comprobación estandarizada sobre el VIH (las sesiones previas y consecutivas al asesoramiento se prolongaron unos 30 min cada una)
- 4.4. Cronología: cada intervención (5 sesiones de 1 h de duración) se proporcionó una vez por semana durante 5 semanas; se planificó la intervención para extenderse durante un mes
- 4.5. Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento: se proporcionaron billetes de autobús y vales para almorzar
6. Métodos utilizados para registrar datos: información del sujeto sobre su comportamiento, se utilizó un cuestionario administrado personalmente; instrumento autoadministrado asistido mediante audiocomputación
8. Método de asignación: se asignó a los sujetos a las intervenciones mediante una secuencia alternativa en la que a cada individuo (ejemplo: 1, 3, 5, etc.) se le asignó la intervención estudiada y a los sujetos alternativos (ejemplo: 2, 4, 6, etc.), la intervención de comparación  
Método de asignación: las semanas impares (ejemplo: 1, 3, 5, etc.) los sujetos que acudieron a la clínica los lunes, miércoles y viernes se asignaron a la intervención en estudio, y los sujetos que acudieron martes, jueves y sábados se asignaron a la intervención comparativa; en las semanas pares, la forma de asignación fue a la inversa
9. Enmascaramiento: el colaborador responsable de la valoración no participó en ninguno de los momentos de la asignación de los sujetos y conocía a los sujetos sólo por el número de identificación en el estudio
10. Unidad de análisis: dado que los individuos se asignaron a las intervenciones en estudio en forma de grupos, los análisis se efectuaron a nivel de grupos; para considerar el análisis ambas unidades aleatorias (individuos y grupos), se utilizaron modelos de efectos mixtos  
Unidad de análisis: dado que los análisis se efectuaron individualmente y los grupos fueron aleatorizados, se utilizó una estimación previa del coeficiente de correlación intraclassa a fin de ajustar las estimaciones del error estándar antes de calcular los intervalos de confianza
14. Características basales específicas en investigación de la prevención de sida: serología VIH y comportamiento de la demostración de VIH
15. Datos basales de equivalencia: los grupos de intervención y comparación no se diferencian estadísticamente respecto de los datos demográficos (sexo, edad, raza/origen étnico;  $p > 0,05$  en cada caso), pero el grupo de intervención muestra una frecuencia significativamente más elevada de utilización de drogas inyectables ( $p = 0,03$ ); en el modelo de todos los análisis de regresión se incluye la frecuencia basal de drogas inyectables
16. Número de participantes incluidos en el análisis: el análisis de utilización de preservativos incluye sólo a los sujetos que en el período de seguimiento de 6 meses informaron acerca de sexo vaginal o anal en los últimos 3 meses (75/125 en el grupo de intervención y 35/60 en el grupo estándar)
16. Análisis por intención de tratar: el análisis principal se efectuó según intención de tratar e incluyó a todos los sujetos asignados con resultados disponibles de 6 meses (15/176 asignados a la intervención y 110/164 asignados a la condición estándar)
18. Análisis secundarios: aunque la potencia del análisis no se calculó para esta hipótesis, un análisis exploratorio muestra que el efecto de la intervención fue mayor entre las mujeres que entre los varones, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa
19. Acontecimientos adversos: la policía intervino en caso de prostitución, lo que condujo a la población diana (trabajadores del sexo) a áreas alejadas de la zona de reclutamiento/inclusión

b) Una definición exhaustiva de la población objetivo (1), del método empleado para reclutar la muestra (3), y del diseño experimental (8), especificando la unidad de asignación.

c) El método empleado para decidir qué intervención se asigna a dicha unidad (8) y los métodos utilizados para reducir o controlar posibles sesgos (11).

d) La unidad en la que se basa la recogida de datos (10) y, en especial, si ésta difiere de la unidad de asignación<sup>12</sup>, y cómo se ha tenido en cuenta en el análisis dicha diferencia.

e) Los métodos empleados para controlar la pérdida de información originada por los datos faltantes, y la descripción de los programas estadísticos (11).

f) Comparaciones de los datos iniciales observados con los datos de las pérdidas de seguimiento y de la población objetivo (14), así como entre los grupos en comparación (15) (aspecto de especial relevancia, ya que su proveniencia de una población única no queda garantizada por la asignación al azar).

g) Análisis de las variables intermedias en la cadena causal (17).

h) Una discusión, aún más detallada, de la interpretación (20) y extrapolación (21) de los resultados.

**Puntos comunes con CONSORT**

Como en la lista de comprobación CONSORT, en TREND hay que especificar:

a) La existencia de un protocolo pormenorizado que incluya tanto el análisis estadístico (11) de la variable principal (6) como el tamaño muestral (7) requerido.

b) La hipótesis que se desea contrastar (5) y su derivación de la teoría previa (2).

c) Los métodos para homogeneizar los grupos, sea restricción (3), estratificación (8) o enmascaramiento (9).

d) El rigor del seguimiento (12) y de la gestión de datos (6).

Es importante saber si la asignación se hizo directamente a cada unidad o a un grupo de ellas con una característica común<sup>12</sup>. Esta característica común puede ser el centro asistencial o el profesional sanitario (8), ya que, en este caso, el análisis deberá ser más sofisticado (11) para poder considerar las dos unidades que introducen variabilidad, es decir, el paciente y el centro o el profesional. Por supuesto, hay que especificar hasta qué punto las unidades han seguido el protocolo de la intervención (12 y 16). En resumen,

los diseños no aleatorizados deben ser capaces de controlar, con el mismo rigor que los aleatorizados, las variables conocidas que pueden influir en la respuesta, sea en el momento de la asignación (8) o del análisis (11, 15, 18).

Por supuesto, el informe de todo estudio, sea o no aleatorizado, requiere aclarar sus condiciones de inferencia. La primera, ya comentada previamente, es si se trata de un estudio confirmatorio, con una hipótesis previa (5), o de un estudio exploratorio que ha analizado exhaustivamente (11 y 18) los datos en busca de un cierto patrón y que se limita a hacer sugerencias para proyectos confirmatorios futuros. La segunda son las condiciones temporales (13), geográficas (3) y otras (3, 14), que definen la población en estudio para que futuros profesionales puedan valorar el grado de extrapolabilidad, también conocida como validez externa.

### Conclusión

Cuando existen razones que impidan la realización de un ensayo clínico controlado son necesarios los estudios de intervención no aleatorizados, pero para comunicar con transparencia los resultados obtenidos en ellos debe emplearse de forma sistemática la lista de comprobación TREND. Eso no implica que los estudios no aleatorizados no deban emplear los restantes niveles de calidad metodológica que se han hecho tradicionales en el ensayo aleatorizado, ni que la supresión de la aleatorización no introduzca un grado de incertidumbre difícil de cuantificar<sup>13</sup>.

La traducción que se encuentra en la tabla 1 de este artículo se ha efectuado siguiendo con la mayor fidelidad posible el texto en inglés. El ejemplo que figura en la tabla 2 se refiere a una intervención educativa sobre el sida realizada en Estados Unidos, pero no parece difícil adaptar las exigen-

cias del cuestionario a cualquier otra intervención sanitaria de carácter no aleatorizado de nuestro entorno.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meehl PE. The power of quantitative thinking. Speech delivered upon receipt of the James McKeen Cattell Fellow award at the meeting of the American Psychological Society (1998, May 23rd).
2. Smith GCS, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;327:1459-61.
3. Sandell R, Blomberg J, Lazar A, Carlsson J, Broberg J, Rand H. Varieties of long-term outcome among patients in psychoanalysis and long-term psychotherapy: a review of findings of the Stockholm outcome of psychoanalysis and psychotherapy project (STOPPP). *Int J Psychoanal*. 2000;81:921-43.
4. Doidge N. Empirical evidence for the efficacy of psychoanalytic psychotherapies and psychoanalysis: An overview. *Psychoanal Inq*. 1997;17S:102-50.
5. Hill MN. New targeted AHA research program. *Cardiovascular care and outcomes*. *Circulation*. 1998;97:1221-2.
6. Victora CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health*. 2004;94:400-5.
7. Vallvé C. Revisión crítica del ensayo clínico pragmático. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:384-8.
8. Bayarri MJ, Cobo E. Una oportunidad para Bayes. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:252-3.
9. Topol EJ. Failing the public health. *Rofecoxib, Merck, and the FDA*. *NEJM*. 2004;351:1707-9.
10. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, and the TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94:361-6.
11. Kirkwood B. Making public health interventions more evidence based. *BMJ*. 2004;328:966-7.
12. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios: (CONSORT CLUSTER). *Med Clin (Barc)*. 2005;125 Supl 1:28-31.
13. Deeks JJ, Dignes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess*. 2003;7:1-173.
14. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134:663-94.