

## ORIGINAL

## EVOLUCIÓN DE LOS DISEÑOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA (1975-1994) (\*)

Carlos Aibar Remón (1), María José Rabanaque (1), Carlos Alvarez-Dardet (2), Andreu Nolasco (2), Joaquín Moncho (2) y Encarna Gascón (2)

(1) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza.

(2) Departamento de Salud Pública. Universidad de Alicante.

(\*) Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la ayuda PCM 08/93 del Consejo Asesor de Investigación de la Diputación General de Aragón.

## RESUMEN

**Fundamento:** Estudios anteriores han evidenciado una utilización escasa de los diseños analíticos y experimentales en las revistas españolas de investigación clínica. Los objetivos de este trabajo son comparar la utilización del método epidemiológico en nuestro medio con la que se realiza en otros países y determinar la existencia de financiación directa.

**Métodos:** Estudio transversal en el que se han incluido los 594 artículos originales publicados en 1994 de las revistas Medicina Clínica [(Med Clin (Barc)], Revista Clínica Española (Rev Clin Esp), The Lancet (Lancet) y New England Journal of Medicine (N Engl J Med). Todos ellos se clasificaron en función del diseño epidemiológico y se comprobó la mención a financiación directa.

**Resultados:** En las revistas españolas predominaban los diseños que no utilizaban grupo control, siendo los estudios descriptivos en Med Clin (Barc), con un 45,5% y las series clínicas en Rev Clin Esp, con un 41,7%, los diseños utilizados con mayor frecuencia. El 33,6% de los originales publicados en Lancet y el 28,4% de los de N Engl J Med eran ensayos controlados aleatorios. Existía mención explícita de financiación directa en el 73,7% de los originales publicados en Lancet, en el 77,4% de los aparecidos en N Engl J Med, en el 23,1% de los incluidos en Med Clin (Barc) y en ninguno de los correspondientes a Rev Clin Esp.

**Conclusiones:** En las revistas españolas, la utilización de diseños epidemiológicos con grupo de comparación es escasa y la financiación directa infrecuente. De ello se deriva una escasa competitividad y una reducida aplicabilidad.

**Palabras clave:** Diseño de estudios. Ensayos clínicos. Medicina basada en la evidencia. Publicaciones médicas. Financiación de la investigación.

## ABSTRACT

### The Evolution of Epidemiological Approach to Clinical Research in Spain (1975-1994)

**Background:** Previous studies have shown a sparing utilization of analytical and experimental designs in Spanish clinical research journals. The study aims are to compare among countries, the use of epidemiologic method in articles published in scientific journals, and to determine the extent to which this research has direct funding.

**Methods:** Cross-sectional study including all original papers published during 1994 in Medicina Clínica [(Med Clin (Barc)], Revista Clínica Española (Rev Clin Esp), The Lancet (Lancet) and New England Journal of Medicine (N Engl J Med). They were classified according to epidemiological design and we verified the financial support mention.

**Results:** 594 papers were included. Epidemiological studies without control group prevailed in Spanish journals. The most common designs were descriptive studies in Med Clin (Barc), with 45.5%, and clinical series in Rev Clin Esp, with 41.7%. The 33.6% of original papers published in Lancet and 28.4% of N England J Med were randomized trials.

We found information about financial support in 73.7% of papers published in Lancet, in 77.4% of N Engl J Med, in 23.1% of Med Clin (Barc) papers and not one in the Rev Clin Esp studies.

**Conclusions:** In Spanish clinical journals the use of epidemiological methods with control group is limited and direct financial support unusual. Wherefore these studies have a limited applicability.

**Key words:** Epidemiologic research design. Clinical trials. Evidence-based-medicine. Medical publications. Financial support

## INTRODUCCIÓN

La utilidad y el rigor metodológico son dos de los criterios que permiten juzgar la calidad de cualquier trabajo de investigación<sup>1</sup>. En el campo de la clínica, la difusión y la práctica de la medicina basada en la evi-

Correspondencia:

Carlos Aibar Remón

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública  
c/ Domingo Miral s/n

50009 Zaragoza

correo electrónico: caibar@posta.unizar.es

dencia hacen cada día más necesarios trabajos de investigación caracterizados por su relevancia, validez y aplicabilidad<sup>2-4</sup>.

En un artículo publicado hace diez años, en el que se revisaron todos los artículos originales publicados a lo largo de los años 1975 y 1984 en las revistas Medicina Clínica [Med Clin (Barc)], Revista Clínica Española (Rev Clín Esp), The Lancet (Lancet) y New England Journal of Medicine (N Engl J Med) se llamaba la atención sobre la escasa utilidad y poca competitividad de la investigación clínica española. Ello era debido, en gran parte, a las características de los diseños utilizados y a la escasa utilización del método epidemiológico por los investigadores clínicos<sup>5</sup>.

En los últimos años se ha realizado en España un desarrollo notable de las actividades formativas en metodología de investigación y un ligero incremento en la financiación de la investigación clínica<sup>6-8</sup> por lo que sería esperable una mejora en el diseño epidemiológico de los estudios publicados.

Transcurrido un período significativo de tiempo desde la realización del estudio mencionado, se pretenden en este trabajo los siguientes objetivos: en primer lugar, comparar la utilización actual del método epidemiológico en revistas clínicas de nuestro medio con la que se realiza en otras de países considerados como líderes de la investigación en ciencias de la salud y con la que se realizaba en 1975 y en 1984; y en segundo, determinar la existencia de la financiación directa de la investigación clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado todos los artículos publicados en la sección de originales de las revistas Medicina Clínica, Revista Clínica Española, Lancet y N Engl J Med a lo largo del año 1994. La selección de Medicina Clínica y Revista Clínica Española se hizo por ser las revistas españolas de investigación clínica con mayor factor impacto en el

Science Citation Index, -0,801 y 0,107 respectivamente, en el año 1994. Lancet y N Engl J Med se eligieron por ser dos de las revistas de referencia de investigación clínica mundial con factor impacto más elevado, -17,332 y 22,673 respectivamente en el mismo año<sup>9</sup>. Fueron excluidos del análisis los artículos publicados como editoriales, notas clínicas, revisiones, artículos especiales y cartas al director.

Las variables recogidas para cada trabajo incluido fueron: primer autor, número de autores, centro de trabajo, país de procedencia, tipo de estudio, pruebas estadísticas utilizadas y mención a ayudas y fuentes de financiación para la realización del estudio.

Con el fin de hacer comparable la utilización actual de la metodología epidemiológica, con la que se realizaba en 1975 y 1984, se empleó la misma clasificación que la utilizada en 1984 por Alvarez-Dardet et al<sup>5</sup>.

Dicha clasificación, planteada previamente por Fletcher y Fletcher<sup>10</sup> fue entonces ligeramente modificada. Se separaron en dos categorías diferentes las «series clínicas» y los «estudios transversales», con el fin de valorar con mayor precisión la investigación de tipo descriptivo y se añadió la categoría «no clasificable» para incluir aquellos artículos de experimentación animal, microbiología, biología molecular, economía de la salud, calidad asistencial o ética, que no podían clasificarse en otras categorías de la clasificación citada.

En la actual revisión se ha introducido, además, la categoría «metaanálisis» a fin de valorar la frecuencia de artículos que utilizaban la metodología propia de las revisiones cuantitativas.

La clasificación epidemiológica de los originales se realizó, al igual que en el estudio anterior, leyendo el resumen y la sección de material y métodos de cada artículo. Cuando no contenían información suficiente se recurrió a la lectura del resto de las secciones. Dicha clasificación fue realizada por

dos de los autores. A fin de garantizar la igualdad de criterios, se realizó previamente una prueba de concordancia entre observadores sobre los artículos publicados durante dos meses en las cuatro revistas, midiéndose la misma mediante el índice Kappa global (0,81; IC: 0,73-0,95) y para las diferentes categorías<sup>11</sup>.

Respecto a la financiación de la investigación, se consideró que un estudio estaba financiado directamente, cuando al inicio o al final del artículo se hacía constar el apoyo económico total o parcial en su realización por algún organismo, institución o empresa.

Para el análisis estadístico se realizó un estudio descriptivo de las variables estudiadas. En la comparación de porcentajes se utilizó la prueba de la ji al cuadrado.

## RESULTADOS

Se revisaron y clasificaron un total de 594 artículos distribuidos por revistas del modo siguiente: 208 de N Engl J Med, 217 de Lancet, 121 de Medicina Clínica y 48 de Revista Clínica Española. La distribución de los diseños utilizados se indica en la tabla 1.

**Tabla 1**  
Diseños utilizados en los originales publicados en 1994

<i>Tipo de estudio *</i>	<i>N Engl J Med</i>	<i>Lancet</i>	<i>Medicina Clínica</i>	<i>Rev Clin Esp</i>	<i>TOTAL</i>
Informe de casos	19 9,2%	7 3,2%	1 0,8%	3 6,3%	30 5,1%
Serie clínica	48 23,1%	51 23,5%	27 22,3%	20 41,7%	146 24,6%
Estudio descriptivo	25 12,0%	32 14,7%	55 45,5%	16 33,3%	128 21,5%
Ensayo clínico no controlado	8 3,8%	2 0,9%	5 4,1%	3 6,3%	18 3%
Estudio transversal	3 1,4%	5 2,3%	3 2,5%	0 0%	11 1,9%
Casos y controles	18 8,7%	25 11,5%	4 3,3%	1 2,1%	48 8,1%
Cohortes	11 5,3%	8 3,7%	2 1,7%	0 0%	21 3,5%
Ensayo controlado no aleatorio	4 1,9%	7 3,2%	4 3,3%	0 0%	15 2,5%
Ensayo controlado aleatorio	59 28,4%	73 33,6%	3 2,5%	6,3%	138 23,2%
Metaanálisis	1 0,5%	3 1,4%	4 3,3%	0 0%	8 1,3%
No clasificables	12 5,8%	4 1,8%	13 10,7%	2 4,2%	31 5,2%
<b>TOTAL</b>	<b>208</b>	<b>217</b>	<b>121</b>	<b>48</b>	<b>594</b>

\* Según clasificación de Fletcher y Fletcher (modificada) (5).

Tal como puede apreciarse, en las revistas españolas predominan los estudios que no utilizan grupo de comparación, siendo los estudios descriptivos en Medicina Clínica, con un 45,5% y las series clínicas en Revista Clínica Española, con un 41,7%, los diseños utilizados con mayor frecuencia.

En Lancet y N Engl J Med son mucho más comunes los estudios que utilizan grupo de comparación (casos y controles, cohortes y ensayos controlados): 44,3% de los originales de N Engl J Med y el 52,0% de los de Lancet, siendo el ensayo clínico aleatorio el diseño utilizado con mayor frecuencia (28,4% en N Engl J Med y 33,6% en Lancet).

Aunque su frecuencia es escasa (1,3% del total de los estudios revisados), debe destacarse así mismo la publicación de estudios que utilizan el metaanálisis.

La proporción de artículos en los que se hacía referencia explícita a fuente de financiación fue del 73,7% de los publicados en Lancet, del 77,4% de los que aparecieron en N Engl J Med y del 23,1% de los incluidos en Medicina Clínica. En Revista Clínica Española no se mencionaban fuentes de financiación en ninguno de los artículos publicados. La diferencia entre Lancet y N Engl J Med con Medicina Clínica fue altamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

Los resultados correspondientes a la distribución por países de los artículos publicados en Lancet y N Engl J Med que referían financiación se indican en la tabla 2. Cuatro de los cinco artículos españoles que se publicaron en Lancet y N Engl J Med citaban fuente de financiación específica<sup>12-16</sup>. El Fondo de Investigación Sanitaria en tres de los mismos, el Instituto Catalán de la Salud y una empresa farmacéutica fueron las entidades de ayuda mencionadas.

**Tabla 2**

**Referencia de financiación directa en los originales publicados en The Lancet y N England Journal of Medicine durante 1994, según país de origen**

	<i>N Engl J Med</i>		<i>Lancet</i>	
	<i>Número de originales</i>	<i>Originales con financiación</i>	<i>Número de originales</i>	<i>Originales con financiación</i>
Estados Unidos	136	105 77,2%	41	35 85,4%
Reino Unido	10	8 80,0%	74	54 73,0%
Canadá	10	7 70,0%	12	7 58,3%
Francia	9	7 77,8%	12	11 91,7%
Holanda	3	2 66,7%	14	9 64,3%
España	2	2 100%	3	2 66,7%
Otros países	38	30 78,9%	61	42 68,9%
<b>Total</b>	<b>208</b>	<b>161 77,4%</b>	<b>217</b>	<b>160 73,7%</b>

## DISCUSIÓN

El diseño epidemiológico de un estudio, entendido como los procedimientos, métodos y técnicas mediante las cuales un investigador selecciona pacientes, recoge información y analiza los resultados, es un aspecto crucial de la investigación clínica. El mismo condiciona la validez y el grado de evidencia científica de las recomendaciones sobre la idoneidad de una nueva tecnología sanitaria o un procedimiento preventivo,

diagnóstico o terapéutico en la práctica médica o en la salud pública<sup>17-18</sup>.

Comparando los resultados de nuestro estudio con los obtenidos en el estudio anterior de Alvarez-Dardet et al<sup>5</sup> (tabla 3), puede apreciarse que aunque en las revistas españolas se ha incrementado la proporción de artículos que utilizan grupo control; las diferencias con las extranjeras incluidas en el estudio, no sólo no se han reducido sino que se han incrementado.

Tabla 3

Distribución porcentual de los diseños utilizados en los originales publicados en 1975, 1984 y 1994

Tipo de estudio	1975*				1984*				1994			
	N Engl J Med	Lancet	Medicina Clínica	Rev Clin Esp	N Engl J Med	Lancet	Medicina Clínica	Rev Clin Esp	N Engl J Med	Lancet	Medicina Clínica	Rev Clin Esp
Informe de casos	33	18	37	47	29	14,5	38	52,6	9,2	3,2	0,8	6,3
Serie clínica	22	31	33	42	19	31	28	25	23,1	23,5	22,3	41,7
Estudio descriptivo	6	9	7	4	5	10	8	11	12	14,7	45,5	33,3
Ensayo clínico no controlado	10	14	8	3	10	10	10	5	3,8	0,9	4,1	6,3
Estudio transversal	2	1	0,7	0,5	2	1	1	0,5	1,4	2,3	2,5	0
Casos y controles	8,4	7	1	1	7,4	6	0	0	8,7	11,5	3,3	2,1
Cohortes	6,4	3	0	0	9	3	0	0	5,3	3,7	1,7	0
Ensayo clínico controlado	10	11	4	3	13	15	9	3	30,3	36,8	5,8	6,3
Metaanálisis	—	—	—	—	—	—	—	—	0,5	1,4	3,3	0
No clasificable	3	3	8	0	3	5	4	2	5,8	1,8	10,7	4,2

\* Alvarez-Dardet et al (5).

Esta diferencia es particularmente importante en la frecuencia de ensayos clínicos controlados. Mientras tienen este diseño el 30,3% y el 36,8% de los originales publicados en N Engl J Med y Lancet, en Medicina Clínica y en Revista Clínica Española la cifra apenas supera el 5% (figura 1).

El hecho de que únicamente el 14,1% de los originales publicados en Medicina Clínica y el 8,4% de los publicados en Revista Clínica Española utilicen grupo control, reduce notablemente su utilidad para formular inferencias y muestra en definitiva, una escasa capacidad para proporcionar evidencias de utilidad en la práctica clínica.

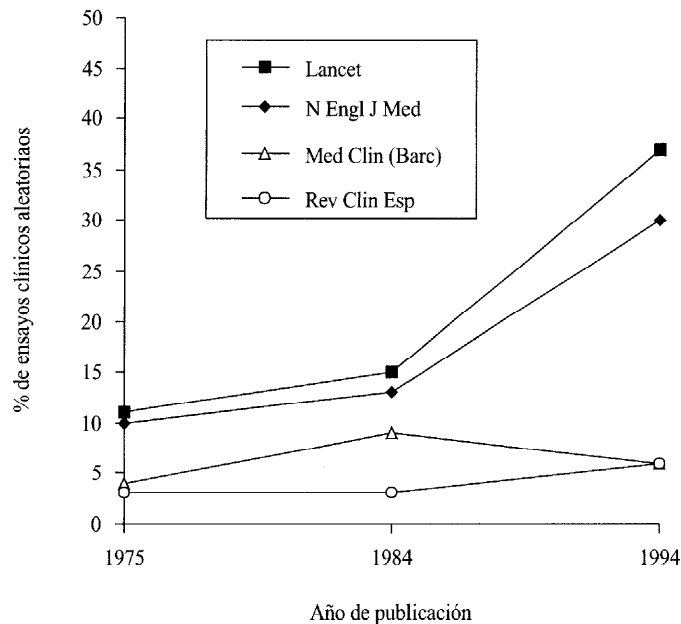
Este problema no es sólo característico de las revistas españolas incluidas en este estudio.

Tras analizar los artículos originales publicados por profesionales de atención primaria de Cataluña, de enero de 1989 a diciembre de 1991 en nueve revistas españolas, Farrús et al<sup>19</sup> observaron que el 74,6% de los artículos fueron descriptivos, el 3,2% analíticos y el 7,9 tenían un diseño experimental. En otra revisión de 446 artículos originales indizados en el Índice Médico Español con el descriptor «atención primaria», durante el quinquenio 1988-92, Alvarez Solar et al<sup>20</sup> encontraron que el 78,5% de los mismos eran descriptivos, un 1,4% analíticos y el 5,8% experimentales.

La elección del diseño epidemiológico de la investigación clínica está condicionado, además de por los objetivos de la misma, por la viabilidad y los recursos disponi-

Figura 1

Evolución de la publicación de ensayos clínicos aleatorios. 1975-1994



bles<sup>5,21</sup>. En este sentido, tras revisar 196 artículos originales de 23 publicaciones médicas de Estados Unidos, editadas a lo largo de un mes, Stein et al<sup>22</sup> encontraron que el 77% eran estudios financiados total o parcialmente, destacando que mientras que en los financiados la proporción de estudios prospectivos (ensayos clínicos y estudios de cohortes) era el 49%, en los no financiados dicha proporción era del 16%. En el trabajo ya mencionado de Alvarez Solar et al<sup>20</sup> el porcentaje de artículos en los que constaba financiación directa fue del 5%.

Por tanto, dada la escasa frecuencia con que se menciona la existencia de fuente de financiación específica de los trabajos publicados en Medicina Clínica y Revista Clínica Española, no pueden sorprender los tipos de diseños utilizados. Una limitación a esta afirmación es la existencia de un posible sesgo de publicación no controlado, relacionado con la posibilidad de que trabajos

de investigación con diseño más complejo sean enviados a revistas extranjeras de mayor difusión y factor impacto que las españolas incluidas en este estudio.

Este estudio no puede ni pretende dar respuesta a la adecuación del diseño epidemiológico a los objetivos de los artículos analizados. Sus conclusiones están limitadas a las que pueden obtenerse a partir de un diseño transversal, cuyos resultados se comparan con los de otros estudios transversales, que si bien fueron realizados con metodología y criterios de clasificación similares, utilizaron diferentes observadores. Sin embargo, sí que puede deducirse de los resultados del estudio, que sigue siendo necesario un esfuerzo formativo en metodología epidemiológica y en financiación directa de la investigación.

Mejorar el diseño de la investigación clínica en España es una tarea en la que queda

todavía un largo camino, en el que pueden intervenir las facultades de Medicina, los editores y revisores de las revistas médicas y los organismos financiadores de la investigación.

En las Facultades de Medicina es necesario que se incremente la colaboración entre clínicos y epidemiólogos en el desarrollo de la docencia, con el fin de proporcionar a los futuros médicos una visión más crítica de los procesos asistenciales y de los recursos diagnósticos y terapéuticos. La difusión de la medicina basada en la evidencia<sup>2,23</sup> puede ser una estrategia educativa que contribuya, desde un principio, a que los futuros médicos realicen investigación de suficiente calidad metodológica y aplicabilidad para la práctica clínica<sup>24,25</sup>.

Los editores y revisores de las revistas médicas, además de considerar el interés de los originales remitidos, deben exigir un diseño apropiado<sup>26</sup>. Es importante así mismo, la realización de estudios que evalúen la utilización de la metodología estadística y epidemiológica. Cabe destacar en este sentido diversos trabajos dirigidos a analizar el uso de la estadística y la epidemiología publicados en *Medicina Clínica*<sup>27-31</sup> y *Revista Clínica Española*<sup>32</sup>.

La inclusión de artículos especiales en las revistas de investigación clínica dirigidos a divulgar metodología de investigación<sup>33-52</sup>, a analizar la evidencia que proporcionan los trabajos publicados<sup>53-54</sup>, y a mejorar las habilidades de lectura crítica de artículos<sup>55</sup>, son factores que pueden contribuir igualmente a un uso adecuado de la epidemiología en la investigación clínica y a que ésta tenga mayores posibilidades inferenciales y de aplicación en la práctica médica.

El papel de los organismos financiadores de la investigación está en relación con la necesidad de exigir, además de interés y utilidad a los proyectos de investigación, un diseño adecuado a los objetivos y una cumplimentación detallada de los aspectos relati-

vos a metodología<sup>56</sup>. De ello se derivará un incremento de las probabilidades de aceptación del proyecto y una mejora en todo el proceso de investigación y en la validez de los resultados.

Debe destacarse por último, que a pesar del evidente incremento en la producción científica de la medicina española y de la mejora de su visibilidad<sup>57</sup> persisten la escasa competitividad y la reducida aplicabilidad sobre la que se alertaba hace más de diez años<sup>5</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kramer MS. Medical Research: A Prescriptive View. *Pediatrics* 1995; 95: 82-84.
2. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-2425.
3. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ* 1995; 310: 1122-1126.
4. Sackett DL, Rosenberg W, Muir JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.
5. Álvarez-Dardet C, Mur P, Gascón E, Nolasco A, Bolúmar F. La investigación clínica en España: tipos de diseños utilizados. *Med Clín* 1987; 89: 221-223.
6. Ricoy Campo JR. La financiación de la investigación médica. *Med Clín* 1993; 100 Supl 1: 6-8.
7. Pozo F, Ricoy JR, Lázaro P. Una estrategia de investigación en el Sistema Nacional de Salud: I. La epidemiología clínica. *Med Clín* 1994; 102: 664-669.
8. Pozo F, Ricoy JR, Lázaro P, de la Cal MA y Centro Coordinador REUNI. Una estrategia de investigación en el Sistema Nacional de Salud: III. Red de Unidades de Investigación del Sistema Nacional de la Salud (REUNI). *Med Clín* 1996; 107: 500-508.
9. SCI Journal Citation Reports: A Bibliometric Analysis of Science Journals in the ISI Database. Philadelphia: Institute for Scientific Information; 1995.

10. Fletcher RH, Fletcher SW. Clinical Research in General Medical Journals. A 30-year Perspective. *N Engl J Med* 1979; 301: 180-183.
11. Fleiss JL. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley; 1981.
12. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. A Randomized Trial Comparing Preoperative Chemotherapy Plus Surgery with Surgery Alone in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153-158.
13. Lázaro C, Ravella A, Gaona A, Volpins V, Estivill X. Neurofibromatosis Type 1 Due to Germ-Line Mosaicism in a Clinically Normal Father. *N Engl J Med* 1994; 331: 1403-1407.
14. López-Miranda J, Ordovás JM, Espino A et al. Influence of Mutation in Human Apolipoprotein A-1 Gene Promoter on Plasma LDLcholesterol Response to Dietary Fat. *Lancet* 1994; 343: 1246-1249.
15. Alonso PL, Smith T, Armstrong Schellenberg JRM et al. Randomized Trial on Efficacy of SPf66 vaccine against Plasmodium Falciparum Malaria in Children in Southern Tanzania. *Lancet* 1994; 344: 1175-1181.
16. Moya C, Antó JM, Newman Taylor AS and The Collaborator Group for The Study of Toxicity in Textile Aerographic Factories. *Lancet* 1994; 344: 498-501.
17. Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin* 1995; 105: 740-743.
18. Goodman C. *Literature searching and evidence interpretation for assessing health care practice*. Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; 1993.
19. Farrús M, Fuente JA, Iglesias M, Borrell C. Revisión de los artículos originales publicados por profesionales de atención primaria en Cataluña. *Aten Primaria* 1993; 12: 325-332.
20. Álvarez Solar M, López González ML, Cueto Espinar. Análisis temático y metodológico de la investigación en atención primaria. *Aten Primaria* 1996; 18: 297-303.
21. Szklo M. Design and Conduct of Epidemiologic Studies. *Prev Med* 1987; 16: 142-149.
22. Stein MD, Rubenstein L, Wachtel TJ. Who Pays for Published Research. *JAMA* 1993; 269: 781-782.
23. Maynard A. Evidence-based medicine: an incomplete method for informing treatment choices. *Lancet* 1997; 349: 126-128.
24. Bordley DR, Fagan M, Theige D. Evidence-based Medicine: A Powerful Educational Tool for Clerkship Education. *Am J Med* 1997; 102: 427-432.
25. Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-842.
26. Altman D. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994; 308: 283-284.
27. Nolasco A, Gascón, Mur P, Ferrándiz E, Álvarez-Dardet C. Utilización de la estadística en publicaciones médicas: una comparación internacional. *Med Clíin* 1986; 86: 841-844.
28. Mora Ripoll R, Ascaso Terren C, Sentis Vilalta J. Tendencias actuales en la utilización de la estadística en medicina. Estudio de los artículos originales publicados en *Medicina Clínica* (1991-1992). *Med Clíin* 1995; 104: 444-447.
29. Mora Ripoll R, Ascaso Terren C, Sentis Vilalta J. Uso actual de la estadística en la investigación biomédica: una comparación general entre revistas de medicina general. *Med Clíin* 1996; 106: 451-456.
30. Carre Llopis MC, Jimenez Villa J, Martin Mateo M, Jane Carrenca F. La estadística en la investigación clínica de medicamentos. Estudio de artículos originales procedentes de centros españoles. *Med Clíin* 1996; 106: 611-616.
31. Ramos Rincón JM, Hernández Aguado I. Investigación sobre pruebas diagnósticas en Medicina clínica: Valoración de la metodología. *Med Clíin* 1998; 11: 129-134.
32. Mora Ripoll R, Ascaso Terren C, Sentis Vilalta J. Utilización de los análisis estadísticos en los artículos originales de *Revista Clínica Española* (1992-1993). *Rev Clíin Esp* 1995; 195: 298-301.
33. Porta-Serra M. La observación clínica y el razonamiento epidemiológico. *Med Clíin* 1986; 87: 816-819.
34. Álvarez-Dardet C, Bolívar F, Porta-Serra M. La medición de la frecuencia de la enfermedad. *Med Clíin* 1987; 88: 287-291.
35. Álvarez-Dardet C, Bolívar F, Porta-Serra M. Tipos de estudios. *Med Clíin* 1987; 80: 296-301.
36. Bonfill X, Porta -Serra M. ¿Es necesario un grupo control? *Med Clíin* 1987; 89: 429-435.
37. Porta-Serra M, Álvarez-Dardet C, Bolívar F, Plasencia A, Velilla E. La calidad de la información clínica (I): validez. *Med Clíin* 1987; 89: 741-747.



38. Plasencia A, Porta-Serra M. La calidad de la información clínica (II): significación estadística. *Med Clín* 1988; 90: 122-126.
39. Porta-Serra A, Plasencia A, Sanz F. La calidad de la información clínica (y III): ¿Estadísticamente significativo o clínicamente importante? *Med Clín* 1988; 90: 463-468.
40. Pozo-Rodríguez F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (I). *Med Clín* 1988; 90: 779-785.
41. Pozo-Rodríguez F. La eficacia de las pruebas diagnósticas (II). *Med Clín* 1988; 91: 177-183.
42. Carné X, Moreno V, Porta-Serra M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med Clín* 1989; 92: 72-77.
43. Porta-Serra M, Moreno V, Sanz F, Carné X, Velilla E. Una cuestión de poder. *Med Clín* 1989; 92: 223-238.
44. Salleras L. La investigación en poblaciones humanas. *Med Clín* 1989; 92: 264-268.
45. Latour J, Álvarez-Dardet C. La medición del nivel socio-económico. *Med Clín* 1989; 92: 470-474.
46. Marrugat J, Sanz F, Porta Serra M, Sancho J. La influencia de la informática en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clín* 1989; 92: 742-748.
47. Álvarez-Dardet C, Bolúmar F, García-Benavides F. La detección precoz de enfermedades. *Med Clín* 1989; 93: 221-225.
48. Rodríguez-Artalejo F, Banegas-Banegas JR, González-Enríquez J, Martín-Moreno JM, Villar-Álvarez F. Análisis de decisiones clínicas. *Med Clín* 1990; 94: 348-354.
49. Rodríguez-Artalejo F, Ortún Rubio V. Los protocolos clínicos. *Med Clín* 1990; 95: 309-316.
50. Hernández-Aguado I, Porta-Serra M, Miralles M, García-Benavides F, Bolúmar F. La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas. *Med Clín* 1990; 95: 424-429.
51. Fernández-Ballart JD, Vobecky J, Martí-Henneberg C. Meta-análisis: síntesis e interpretación de los resultados de estudios independientes en medicina. *Med Clín* 1991; 96: 382-387.
52. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clín* 1998; 111: 267-276.
53. Granados A. La evaluación de tecnologías médicas. *Med Clín* 1995; 104: 581-585.
54. Guerra-Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clín* 1996; 107: 377-382.
55. García-Martín M, Lardelli Claret P, Bueno Cavnillas A, Galvez Vargas R. El clínico al día. ¿Un peligro para el paciente? *Med Clín* 1995; 105: 622-627.
56. Gómez de la Cámara A. Análisis de la estructura metodológica de las propuestas de investigación presentadas al Fondo de Investigación Sanitaria. *Med Clín* 1997; 109: 445-451.
57. Camí J, Zulueta MA, Fernández MT, Bordons M, Gómez I. Producción científica española en biomedicina y ciencias de la salud durante el periodo 1990-93 (Science Citation Index y Social Science Citation Index) y comparación con el periodo 1986-1993. *Med Clín* 1997; 109: 481-496.