

Calidad de los ensayos clínicos publicados en España sobre el asma: comparación con los ensayos clínicos publicados en revistas anglosajonas

D. Quiñones^a, J. Llorca^a, D. Prieto-Salceda^a y M. Delgado-Rodríguez^{a,b}

^aMedicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander. España.

^bMedicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén. España.

OBJETIVOS: Evaluar la calidad de los ensayos clínicos sobre asma publicados en revistas españolas y compararla con los publicados en revistas anglosajonas.

MÉTODO: Los ensayos clínicos se obtuvieron por búsqueda en Medline e Índice Médico Español, completando con búsqueda manual a partir de los artículos previamente seleccionados. La calidad se evaluó mediante la escala propuesta por Detsky et al (*J Clin Epidemiol* 1992;45:255-65).

RESULTADOS: Los artículos publicados en revistas españolas tuvieron menor calidad media que los aparecidos en otras revistas europeas o norteamericanas. Los ensayos publicados en España detallaban con menos frecuencia algunos aspectos metodológicos, incluyendo la aprobación del estudio por un comité de ética, la descripción del método de aleatorización o del flujo de pacientes y el enmascaramiento. Dentro de los ensayos publicados en España, los que tenían autor extranjero tuvieron menor calidad media.

CONCLUSIÓN: Los ensayos clínicos publicados en España sobre el tratamiento del asma son de menor calidad que los publicados en revistas anglosajonas. Los editores deberían considerar el uso de listas de marcas en el proceso de revisión por pares de los ensayos clínicos para aumentar los estándares de calidad de los trabajos publicados.

Palabras clave: Asma. Ensayo clínico controlado. Método epidemiológico.

Quality of clinical trials published in Spain on asthma in comparison to trials in English language journals

OBJECTIVES: To evaluate the quality of clinical trials on asthma published in Spanish journals in comparison with those published in European or North American English-language journals.

METHOD: Clinical trials were identified by searching MEDLINE and the Spanish Medical Index (Índice Médico Español), and by manual searches for trials mentioned in the bibliographies of the previously identified trials. Quality was assessed by the method proposed by Detsky and colleagues in their 1992 article in *Journal of Clinical Epidemiology*.

RESULTS: The articles published in Spanish journals had lower mean quality scores than those in European or North American English-language journals. Trials published in Spain were less likely to give certain details of methodology, including ethics committee approval, details of randomization or patient enrollment and blinding. Among trials published in Spain, those with non-Spanish authors had lower mean quality scores.

CONCLUSION: Clinical trials published in Spain on asthma treatments are of poorer quality than those published in English-language journals. Editors should consider using clinical trial quality checklists during the peer review process to raise the standards for published articles.

Key words: Asthma. Controlled clinical trial. Epidemiological methodology.

Introducción

El asma es una enfermedad frecuente que afecta tanto a niños como a adultos. La incidencia máxima se sitúa antes de los 5 años de edad, y es la enfermedad crónica más común de la infancia. Su prevalencia, morbilidad y

mortalidad han aumentado progresivamente en las últimas décadas¹⁻⁸, y esto ha supuesto un aumento del coste sanitario y social. La importancia del asma radica en su alta prevalencia y morbilidad⁹. También presenta mortalidad asociada¹⁰⁻¹⁶.

Las continuas investigaciones científicas han supuesto nuevos avances en la fisiopatología de esta enfermedad, lo que ha permitido el desarrollo de múltiples alternativas terapéuticas que han aumentado considerablemente el coste sanitario¹⁷, y cuya eficacia se demuestra mediante ensayos clínicos.

Correspondencia: Dr. J. Llorca.

Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Avda. Cardenal Herrera Oria, s/n. 39011 Santander. España. Correo electrónico: llorcaj@unican.es

Recibido: 22/7/2002; aceptado para su publicación: 15/10/2002

La avalancha de información ofrecida, con frecuencia contradictoria, dificulta a menudo la elección del régimen terapéutico apropiado en un paciente determinado. Por ello, diferentes autores han desarrollado escalas que permiten medir la calidad de los ensayos clínicos publicados¹⁸⁻²⁹.

El principal objetivo del presente estudio es establecer la calidad de los ensayos clínicos sobre asma publicados en revistas españolas y compararlos con los publicados en revistas anglosajonas. Para ello se aplicará una escala de calidad propuesta por Detsky et al²².

Métodos

Criterios de búsqueda y selección

Se seleccionaron todos los ensayos clínicos publicados en los que se valoraba la eficacia clínica de una intervención terapéutica en asma bronquial. La muestra de estos ensayos debía estar formada por pacientes asmáticos, sin límites en lo concerniente a edad, sexo o número de muestra. Se incluyeron los trabajos que aparecieron publicados en inglés o castellano desde octubre de 1984 a octubre de 1997 (un período de 13 años). Se entendió como ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento en seres humanos.

Fueron excluidos los artículos que presentaban un formato de resumen, revisión, metaanálisis, editorial o cartas al direc-

tor, así como aquellos en cuya muestra se incluía a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Para la obtención de los ensayos se utilizó una búsqueda informatizada en las bases de datos Medline e Índice Médico Español (IME); que fue completada con una búsqueda manual utilizando los listados bibliográficos de los artículos previamente seleccionados. Para la búsqueda a través de Medline se utilizaron las palabras clave "asthma" y "clinical trials". Para la búsqueda en la base de datos del IME se usó como descriptor la palabra "asma".

Obtención de datos

Para la obtención de datos se elaboró un cuestionario a través del que se recogían las características generales de los estudios (año de publicación del ensayo, origen de la revista, especialidad de la revista, índice de impacto, cualificación del autor, patrocinio del estudio, número de centros participantes, intervención y comparación evaluadas, diseño del estudio, número de grupos, tiempo de seguimiento, participación de un estadístico), aspectos éticos (consentimiento informado, aprobación ética, aprobación legal), aspectos metodológicos (definición del objetivo, criterios de inclusión y exclusión, fechas de reclutamiento, tamaño de la muestra, tamaño del grupo de intervención, justificación del tamaño muestral, enmascaramiento, método de asignación, tipo de aleatorización y quién la realiza, sesgos en la asignación, comparabilidad entre grupos, descripción del régimen terapéutico de ambos grupos,

TABLA I
Escala de valoración de calidad de Detsky et al. Número de artículos publicados en revistas españolas que cumplen cada criterio

Criterio	Opciones	Número de artículos (%)
¿Fueron los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento?	Sí	14 (50)
	No	14 (50)
Descripción de la aleatorización	Adecuada	0 (0)
	Inadecuada	14 (100)
¿Cree que pudieron existir sesgos en la asignación al tratamiento?	Sí	17 (60,7)
	No	11 (39,3)
¿Se describieron criterios de valoración de los resultados?	Sí	40 (100)
	No	0 (0)
¿Eran criterios objetivos?	Sí	24 (60)
	Parcial	12 (30)
	No	4 (10)
¿Existía enmascaramiento de los evaluadores respecto al tratamiento recibido?	Sí	0 (0)
	No	40 (100)
¿Fueron los criterios de inclusión/exclusión claramente definidos?	Sí	14 (35)
	No	26 (65)
¿Se sabe cuántos pacientes fueron excluidos del ensayo?	Sí	15 (37,5)
	Parcial	5 (12,5)
	No	20 (50)
¿Fue descrito completamente el régimen terapéutico para el grupo tratado?	Sí	35 (87,5)
	No	5 (12,5)
¿Fue descrito completamente el régimen terapéutico para el grupo control?	Sí	22 (78,6)
	No	6 (21,4)
¿Se realiza análisis estadístico? Valor de p	Sí	34 (85)
	No	6 (15)
Si el ensayo resultó negativo, ¿se calcularon intervalos de confianza o la sensibilidad?	Sí	0 (0)
	No	12 (100)
¿Se justificó el tamaño muestral antes de realizar el estudio?	Sí	3 (7,5)
	No	37 (92,5)

cumplimiento de la intervención), y del análisis de datos (flujo de participantes, criterios de medida de la respuesta, análisis por intención de tratar, reproducibilidad del ensayo y de los resultados, valoración de sesgos, comunicación de los resultados estadísticos, significación estadística, sensibilidad).

Definición de calidad

La calidad se definió como la confianza en que el diseño, el desarrollo, el análisis y la presentación de un ensayo clínico limite la probabilidad de un sesgo que pueda alterar las conclusiones del estudio^{26,30,31}.

Para establecer la calidad de los ensayos se utilizó la escala elaborada por Detsky et al (ID)²², que consta de 13 de las variables incluidas en nuestro cuestionario (tabla I) y que alcanza puntuación máxima de 14 puntos. Se trata de una escala cualitativa, y el cumplimiento de los criterios incluidos fue evaluado independientemente por dos observadores. Los casos de discrepancia se resolvieron por consenso.

Análisis estadístico

Para crear la base de datos se utilizó el programa EpiInfo, versión 6.0 (CDC, Atlanta, EE.UU.). A través del programa BMDP, versión Dynamic para PC, se obtuvo la descripción de datos (2D), la relación entre las variables y la puntuación de calidad (4F) y la comparación de medias (7D). Un valor de p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Características generales

Se obtuvieron 2.007 artículos; la búsqueda a través de Medline identificó 909, de los que 349 eran ensayos clínicos, y a través del IME se identificaron 931 con 64 ensayos clínicos. En la búsqueda manual se obtuvieron 167 referencias, que incluían 96 ensayos clínicos.

Del total de 509 ensayos clínicos obtenidos, 182 fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección. Finalmente, el presente estudio incluye 327 ensayos clínicos, de los que sólo 40 aparecen recogidos en publicaciones españolas.

Solamente se encontró un ensayo de autor español publicado en revista extranjera, por lo que no fue posible establecer una comparación entre éste y los publica-

dos por autores extranjeros en revistas foráneas. De los 40 artículos recogidos de revistas españolas, el autor era español en 30 de ellos, mientras que en los 10 restantes el autor era extranjero.

En la tabla II se recoge la relación entre las variables descriptivas y la procedencia de la publicación. Todas las revistas españolas presentaron un índice de impacto inferior o igual a 2 mientras que entre las revistas del resto de Europa se incluían las que tenían un índice de impacto superior a 15 (14 ensayos) ($p < 0,001$). De los cuatro ensayos patrocinados por fondos privados diferentes de la industria farmacéutica, tres fueron publicados en revistas estadounidenses y el restante en una revista del resto de Europa. Ninguno de los ensayos publicados en revistas españolas recibió fondos privados que no fueran de la industria farmacéutica, y fueron los que menos mencionaron el patrocinio del estudio (de los 40 casos no se mencionó en 38, frente al 34,6% en el resto de Europa y el 50,3% en los EE.UU.; $p < 0,001$). El diseño fue de secuencia cruzada en el 63% de los trabajos publicados en revistas del resto de Europa (94 artículos); en las revistas estadounidenses han predominado los estudios paralelos (52,9%), y las españolas fueron las que incluyeron un mayor número de ensayos de tipo pre-post (11 de los 16 casos) ($p < 0,001$).

Como se puede observar en la tabla III, las revistas españolas fueron las que menos mencionaron la aprobación ética del estudio (el 90% en "no mención" frente al 38,9% de las del resto de Europa y el 38,4% de las estadounidenses; $p < 0,001$). Respecto a la petición del consentimiento informado, los estudios publicados en revistas del resto de Europa fueron los que presentaron el porcentaje más elevado, con 107 artículos (71,8%), mientras que los publicados en revistas estadounidenses casi nunca mencionaban este dato (el 80,4% en "no mención") ($p < 0,001$).

En la tabla IV se detalla la relación entre las variables metodológicas de los ensayos y la procedencia de la revista. Todos los ensayos en que se realizó enmascaramiento del analista (tres ensayos) se publicaron en revistas del resto de Europa (el 100 frente al 50,5% de los ensayos en que se realizó enmascaramiento del paciente; $p < 0,001$). Los publicados en revistas españolas fueron los que presentaron el mayor porcentaje de posibili-

TABLA II
Relación entre el origen de la revista y los aspectos descriptivos de los estudios

Variable	Española, n (%)	Resto de Europa, n (%)	Estadounidense, n (%)	p
Índice de impacto				< 0,001
0-2.000	40 (100)	90 (60,4)	59 (42,7)	
2.001-5.000	-	36 (24,2)	68 (49,3)	
5.001-15.000	-	9 (6,0)	11 (8,0)	
Más de 15.000	-	14 (9,4)	-	
Patrocinio del ensayo*				0,001
Beca pública	1 (2,5)	28 (18,8)	22 (15,9)	
Beca de la industria	1 (2,5)	40 (26,8)	47 (34,1)	
Otras becas	-	1 (0,7)	3 (2,2)	
No mención	38 (95,0)	89 (59,7)	73 (52,9)	
Tipo de estudio				< 0,001
Paralelo	15 (37,5)	54 (36,2)	73 (52,9)	
Cruzado	14 (35,0)	94 (63,1)	61 (44,2)	
Pre-post	11 (27,5)	1 (0,7)	4 (2,9)	

*Los totales pueden sumar más del 100% por solapamiento entre las categorías.

TABLA III
Relación entre el origen de la revista y los aspectos éticos

Variable	Española, n (%)	Resto de Europa, n (%)	Estadounidense, n (%)	p
Consentimiento informado				< 0,001
Sí	17 (42,5)	107 (71,8)	27 (19,6)	
No mención	23 (57,5)	42 (28,2)	111 (80,4)	
Aprobación ética				< 0,001
Sí	4 (10,0)	91 (61,1)	85 (61,6)	
No mención	36 (90,0)	58 (38,9)	53 (38,4)	

TABLA IV
Relación entre el origen de la revista y los aspectos metodológicos

Variable	Española, n (%)	Resto de Europa, n (%)	Estadounidense, n (%)	p
Enmascaramiento*				< 0,001
Paciente	12 (30)	139 (93,3)	124 (89,9)	
Médico	11 (27,5)	135 (90,6)	121 (87,7)	
Analista	-	3 (2)	-	
No mención	11 (27,5)	7 (4,7)	7 (5,1)	
Sesgos en la asignación**				< 0,001
No	11 (27,5)	138 (92,6)	124 (89,9)	
Sí	18 (45)	10 (6,7)	10 (7,2)	
Flujo de pacientes y sus causas				0,006
Todas	15 (37,5)	88 (59,1)	88 (63,8)	
Parcial	5 (12,5)	5 (3,5)	3 (2,2)	
No mención	20 (50,0)	56 (37,6)	47 (34,0)	
Reproducibilidad del ensayo				< 0,001
No	13 (32,5)	17 (11,4)	8 (5,8)	
Sí	27 (67,5)	132 (88,6)	130 (94,2)	
Valoración de sesgos				0,039
No	22 (55,0)	81 (54,4)	52 (37,7)	
Sí	5 (12,5)	25 (16,8)	35 (25,3)	
Parcial	13 (32,5)	43 (28,8)	51 (37,0)	
Comunicación de los resultados estadísticos				< 0,001
p	34 (85,0)	139 (93,3)	136 (98,6)	
Intervalos de confianza	-	8 (5,4)	2 (1,4)	
Otros	-	-	-	
No mención	6 (15,0)	2 (1,3)	-	

*Los totales pueden sumar más del 100% por solapamiento entre las categorías. **Los totales pueden sumar menos del 100% porque en algunos ensayos no se producía asignación (ensayos pre-post).

dad de sesgos en la asignación (el 79,3 frente al 6,8% de las del resto de Europa y el 7,5% de las estadounidenses; $p < 0,001$), y los que menos valoraron el flujo de los pacientes (el 50 frente al 34,1% de las estadounidenses; $p = 0,006$) y los posibles sesgos del estudio (sólo fueron valorados en 18 casos [45%] frente al 62,3%, respectivamente; $p = 0,039$). Además, su reproducibilidad fue la más baja (el 67,5% de las españolas frente al 88,6% de las del resto de Europa, y el 94,2% de las estadounidenses; $p < 0,001$) y nunca utilizaron los intervalos de confianza para expresar los resultados del estudio (frente al 5,4% de las del resto de Europa y el 1,4% de las estadounidenses; $p < 0,001$).

Valoración de calidad

Los artículos publicados en revistas de origen estadounidense y del resto de Europa obtuvieron una puntuación similar, muy por encima de la que presentaron los artículos publicados en revistas españolas (8,2 en resto de Europa y 5,8 en las españolas; $p < 0,001$) (tabla V).

En los artículos publicados en revistas españolas, los artículos de autores españoles presentan una mayor calidad frente a los extranjeros (6,1 para los autores españoles y 4,8 para los extranjeros; $p < 0,001$) (tabla V).

La menor puntuación obtenida por los ensayos clínicos publicados en revistas españolas se mantuvo con independencia de la especialidad de la revista (clasificada como neumología/alergología/otras) (tabla VI), y el tipo de intervención en el ensayo (con fármacos/inmunoterapia/otras) (tabla VII).

Entre los artículos publicados en España, la calidad fue mayor en las revistas de neumología, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística ($p = 0,074$ respecto a inmunología, y $p = 0,161$ respecto a otras). Los ensayos que valoraban intervenciones con fármacos obtuvieron mayor calidad que los referidos a inmunoterapia ($p = 0,069$) o a otras intervenciones ($p = 0,007$).

Para conocer si la calidad de los ensayos había mejorado con el tiempo, se dividió el período de estudio en tres: 1984-1987, 1988-1992 y 1993-1999. Las puntuaciones de calidad obtenidas fueron similares ($4,7 \pm 1,7$;

TABLE V
Puntuación de calidad en función del origen de la revista en la que aparece publicado el ensayo

Origen de la revista	N	Media	Desviación típica	Primer quintil	Mediana	Cuarto quintil	p
Todas las revistas							
Española	40	5,8	2,2	4	6	8	Ref.
Resto de Europa	149	8,2	1,6	7	8	10	< 0,001
Estadounidense	138	8,5	1,6	7	9	10	< 0,001
Revistas españolas en función del origen del primer autor							
Españoles	30	6,1	3,6	4	6	8	Ref.
Extranjeros	10	4,8	2,1	3	5	6	< 0,001

TABLE VI
Puntuación de calidad en función de la especialidad de la revista

Origen de la revista	N	Media	Desviación típica	Primer quintil	Mediana	Cuarto quintil	p
Revistas de neumología							
Española	4	7,0	0,7	6	7	8	Ref.
Resto de Europa	72	8,2	1,5	7	8	10	0,054
Estadounidense	56	8,6	1,5	7	9	10	0,022
Revistas de alergología							
Española	18	5,3	2,2	4	5	7	Ref.
Resto de Europa	24	8,3	1,9	7	8	10	< 0,001
Estadounidense	36	8,1	1,4	7	8	9	< 0,001
Otras revistas (no neumológicas ni alergológicas)							
Española	18	5,8	2,3	4	5	8	Ref.
Resto de Europa	46	8,3	1,6	7	8	10	< 0,001
Estadounidense	19	9,5	1,8	8	10	11	< 0,001

TABLE VII
Calidad de los ensayos clínicos en función del tipo de intervención

Origen de la revista	N	Media	Desviación típica	Primer quintil	Mediana	Cuarto quintil	p
Intervención con fármacos							
Española	31	6,2	2,1	4	6	8	Ref.
Resto de Europa	135	8,3	1,4	7	8	10	< 0,001
Estadounidense	130	8,5	1,6	7	9	10	< 0,001
Intervención con inmunoterapia							
Española	6	4,8	1,9	5	5	6	Ref.
Resto de Europa	6	7,3	1,7	5	8	9	0,018
Estadounidense	5	7,4	1,4	6	7	9	0,019
Otras intervenciones (sin fármacos ni inmunoterapia)							
Española	3	3,0	0,8	2	3	4	Ref.
Resto de Europa	8	8,1	2,7	4	9	11	0,006
Estadounidense	5	9,0	1,4	8	8	11	0,002

4,1 ± 1,1 y 5,1 ± 0,6) y las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Discusión

Al contrario que Kjaergard et al en su estudio sobre artículos publicados en *Hepatology*³¹, en nuestro estudio se ha encontrado una relación significativa entre la calidad y el origen de la revista, diferencia que puede deberse a que se estudian distintas áreas terapéuticas, ya que el período estudiado es similar (1981-1998 para Kjaergard et al, 1984-1997 en el nuestro) y ellos también recogen artículos españoles (35/235 y 40/327, respectivamente) aunque sólo extraídos de la base de datos Medline.

Las revistas de alergología, la valoración de inmunoterapia y la comparación con la situación basal previa se relacionaron con una peor calidad de los ensayos; además, el porcentaje de estos tres parámetros en las revistas españolas fue mayor que en las de cualquier otro origen. Por ello, se intentó valorar si estas variables pudieron influir en que los ensayos publicados en revistas españolas fueran los de peor calidad. Para ello se realizó un análisis estratificado de la variable "origen de la revista" en función de la especialidad de la revista, el tipo de intervención y el tipo de comparación. Sin embargo, los datos obtenidos en este análisis demuestran que la puntuación inferior de las revistas españolas es independiente de la especialidad y el tipo de intervención.

Los ensayos clínicos publicados en España presentan algunas lagunas metodológicas con más frecuencia que los publicados en el resto de Europa o en los EE.UU.: falta de enmascaramiento, descripción inadecuada (o insuficiente) del método de asignación de los pacientes a los grupos de intervención y control, insuficiente descripción del flujo de pacientes (p. ej., número de pacientes que rechazan participar, abandonos durante el ensayo) y falta de información sobre los resultados estadísticos.

Cuando se realizó la comparación de la puntuación de calidad de las revistas españolas en función de si el primer autor era español o no, se encontró que la calidad empeoraba claramente cuando el primer autor era extranjero. Esto podría deberse a que las editoriales españolas, en su interés por ampliar su difusión a otros países, aceptan artículos extranjeros sin llevar a cabo una revisión tan exigente de los mismos antes de su publicación para comprobar que cumplen unos requisitos básicos de calidad.

En este trabajo no se ha estudiado la calidad con la que se realizan los ensayos clínicos sino la calidad con la que se publican, ya que la calidad de un artículo publicado no depende sólo de los autores, sino también de los editores y revisores de las revistas. Los resultados de este trabajo sugieren que todas las partes implicadas deberían prestar mayor atención a los aspectos metodológicos del ensayo clínico. Por ejemplo, la falta de información sobre el procedimiento de asignación (resuelto con frecuencia en el artículo con una frase del tipo “los pacientes fueron asignados al azar”) impide que el lector pueda valorar de forma adecuada si el procedimiento ha sido sometido a sesgos (los resultados de la tabla IV indican que en 18 de 29 artículos de revistas españolas con asignación al azar se han podido cometer sesgos en la asignación). Consideraciones similares se pueden realizar sobre otros aspectos metodológicos.

En conclusión, los ensayos clínicos publicados en España sobre el tratamiento del asma son de menor calidad que los publicados en revistas europeas o estadounidenses. Los editores de las revistas podrían considerar la utilización de listas de marcas para facilitar tanto a los autores como a los revisores la mejora de la información publicada. Esto podría permitir que las revistas españolas alcanzaran mayores estándares de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Asthma mortality – Illinois: 1979-1994. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:522-5.
- Lai CK, Chan JK, Chan A, Wong G, Ho A, Choy D, et al. Comparison of the ISAAC video questionnaire (AVQ3.0) with the ISAAC written questionnaire for estimating asthma associated with bronchial hyperreactivity. *Clin Exp Allergy* 1997;27:540-5.
- Peat JK, Toelle BG, Gray EJ, Haby MM, Belousova E, Mellis CM, et al. Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitisation in seven climatic regions of New South Wales. *Med J Aust* 1995;163:22-6.
- Rimpelä AH, Savonius B, Rimpelä MK, Haahtela T. Asthma and allergic rhinitis among Finnish adolescents in 1977-1991. *Scand J Soc Med* 1995;23:60-5.
- Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994;70:174-8.
- Charpin D, Raheison C, Dutan H, Tayard A. Epidemiologie des maladies allergiques respiratoires: donées actuelles. *Rev Mal Respir* 2000;17:139-58.
- European Community Respiratory Health Survey. Variation in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECHRS). *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
- Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Programa Zyterigon-Data: libro blanco. La alergia en la práctica diaria del médico de asistencia primaria y en la farmacia. Patologías alérgicas de mayor alcance social. Barcelona: SEAIC, Instituto UCB de Alergia, 1999.
- Burt CW, Knapp DE. Ambulatory care visits for asthma: United States, 1993-1994. *Advanced Data Report* 1996;27:1.
- Ojeda Casas JA. Asma infantil: presente y futuro. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1999;14:179-82.
- Inman WHW, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet* 1969;2:280-5.
- Speizer FE, Doll R, Heaf P, Strang LB. Investigation into use of drugs preceding death from asthma. *BMJ* 1968;1:339-43.
- British Thoracic Association. Death from asthma in two regions of England. *BMJ* 1982;285:1251-5.
- Jackson RT, Beaglehole R, Rea HH, Sutherland DF. Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *BMJ* 1982;285:771-4.
- Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986;41:833-9.
- Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM, et al. A comparison of asthma deaths and near fatal asthma attacks in South Australia. *Eur Respir J* 1994;7:490-7.
- De Diego Damiá A. Nuevos fármacos en el tratamiento del asma. *Arch Bronconeumol* 1996;32:357-65.
- Begg C, Cho MK, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT Statement. *JAMA* 1996;276:637-40.
- Chalmers TC, Smith H Jr, Balckburn B, Silverman B. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 1981;2:31-49.
- Cho MK, Bero LA. Instruments for assessing the quality of drug studies published in the Medical Literature. *JAMA* 1994;272:101-5.
- DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982;306:1332-7.
- Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbé KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992;45:255-65.
- Evans RW, Pollock AV. A score system for evaluating random control clinical trials of prophylaxis of abdominal surgical wound infections. *Br J Surg* 1985;72:256-60.
- Fowkes FGR, Fulton PM. Critical appraisal of published research: introductory guidelines. *BMJ* 1991;302:1136-40.
- García López FJ. Impacto de la normativa legal en la calidad de los ensayos clínicos realizados en España. *Med Clin (Barc)* 1993;100:770-7.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports or randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43.
- Sacristán JA, Soto J, Galende I. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1993;100:780-7.
- The Standards of Reporting Trials Group. A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 1994;272:1926-32 [corrección en: *JAMA* 1995;273:776].
- Moher D, Fortin P, Jadad AR, Jüni P, Klassen T, Le Lorier J, et al. Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews. *Lancet* 1996;347:363-6.
- Kjaergard LL, Nikolova D, Gluud C. Randomized clinical trials in Hepatology: predictors of quality. *Hepatology* 1999;30:1134-8.