

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología,
y de Medicina Preventiva

Agentes Biológicos en el Tratamiento de Enfermedades Hematológicas Malignas: Revisiones Sistemáticas

TESIS DOCTORAL

Arturo José Martí Carvajal

Director de Tesis
Dr. Xavier Bonfill Cosp

Barcelona, diciembre de 2015

DISCUSIÓN

*«El criterio de verdad es el patrón que utilizamos para determinar la verdad o falsedad de un juicio.»
Descartes*

*«Si la sabiduría es un conocimiento total de las realidades, el hombre ha de conformarse con la ignorancia, pero no con una ignorancia por ausencia de conocimiento, sino con una ignorancia que resulta del conocimiento de las limitaciones del entendimiento humano. Ésta es la docta ignorancia, que no desemboca en un escepticismo, porque sabe que no sabe y lo sabe con total certidumbre.»
Nicolás de Cusa*

Sin duda, las revisiones sistemáticas -que conforman la médula de este trabajo de tesis doctoral- han respondido las tres preguntas de investigaciones *ad hoc*. Ahora bien, cabe preguntarse, ¿son definitivas esas respuestas obtenidas a través de esas revisiones sistemáticas? ¿Están libres de incertidumbres? ¿Permiten reducir el error infinito, tal como expresó Galileo? Definitivamente se debe reconocer que no ha sido así.

La evidencia –el criterio de verdad- reportada en las revisiones sistemáticas de este trabajo de tesis no es convincente. Por lo tanto, y de acuerdo con los postulados del falsacionismo de Popper, las hipótesis nulas de los ensayos clínicos incluidos –en esas revisiones- están sujetas a futuras investigaciones. Las revisiones sistemáticas de este trabajo de tesis sintetizan el conocimiento actual sobre los agentes biológicos para el tratamiento de las tres enfermedades hematológicas, objeto de las publicaciones. Sin embargo, el análisis crítico de los ECAs, realizado a través de las revisiones Cochrane, permite afirmar que aún persiste la incertidumbre sobre los beneficios clínicos y seguridad de las intervenciones respectivas. Ello no debe causar asombro, porque como decía el padre Feijoo, la incertidumbre es la acompañante perenne de la práctica médica. La carencia de certidumbre es multifactorial, incluyendo causas cuantitativas y cualitativas.²⁷⁸⁻²⁷⁹ Las potenciales causas del dilema serán interpretadas en otras secciones de la discusión. Ese análisis es muy importante, porque el riesgo de un

desenlace no deseado o la ausencia de un desenlace deseado es una situación imanente a la práctica clínica o sanitaria, y es lo que ha sido denominado como riesgo médico.⁹⁷ Parafraseando a Antón Chejov, el médico y escritor ruso, no se sabe si se resolvió el problema, pero al menos, con las revisiones sistemáticas *ad hoc*, se planteó, con una mejor estrategia, cómo se pueden responder las respectivas preguntas de investigación.

En resumen, la evidencia encontrada por las revisiones incluidas ni es clara, ni es precisa.

¿Por qué aquella no es clara, ni precisa? Ello lo podemos responder a través de un análisis crítico de la metodología de los estudios respectivos, que sin duda originan un efecto deletéreo en su calidad. Este trabajo de tesis doctoral se basa en tres revisiones Cochrane, las cuales comparten no solo la naturaleza hematológica de las entidades clínicas y el origen biológico de las intervenciones experimentales para el tratamiento de aquellas sino también los semblantes metodológicos para interpretar la relevancia de los resultados cualitativos y cuantitativos. En consecuencia, y sustentada en la filosofía de la síntesis del conocimiento, la hermenéutica de esta tesis es presentada como una entidad única, analizando los componentes metodológicos *ad hoc*.

1. Exhaustividad y aplicabilidad global de la evidencia

Siguiendo el esquema de evaluación del riesgo de sesgo, recomendado por la Colaboración Cochrane, se han discutido los siguientes dominios:

- Generación de la secuencia de aleatorización (Sesgo de selección).
- Ocultamiento de la secuencia de la aleatorización (Sesgo de selección).
- Enmascaramiento de los participantes, personal investigador y evaluador del desenlace (Sesgo de realización del estudio).
- Pérdidas de pacientes (Sesgo de desgaste).
- Reporte de los desenlaces (Sesgo del reporte de desenlaces).

Todos esos aspectos influyen en la utilidad y calidad de la evidencia, generación del sesgo de publicación y en las limitaciones y las fortalezas de las revisiones sistemáticas.

1.1. Aleatorización y ensayos clínicos

Los ensayos clínicos vinculan los resultados del laboratorio con la práctica médica y así proporcionan una base fiable para el avance en el tratamiento.²⁸⁰ Para determinar y establecer que un fármaco es mejor que otro, se requiere que los participantes incorporados en los ensayos clínicos sean asignados al azar en los grupos de comparación, para cumplir así con el *Cæteris p̄aribus o ceteris paribus*.²⁸¹

Esa estrategia aleatoria de asignación está basada en la incertidumbre genuina (equipose) - principio de incertidumbre o principio de indiferencia-, vale decir, que se ignora si la intervención experimental es mejor que la existente o al placebo.²⁸² Si no hay incertidumbre, no se debe realizar el ensayo clínico; no sería ético, ni moral.²⁸³ El reconocimiento del principio de la incertidumbre –principio moral-, es el denominador común de las tres estrategias éticas en la investigación humana.²⁸² En última instancia, nuestras decisiones sólo pueden ser más sabias si razonamos que existe una relación estrecha y entrelazada entre la incertidumbre irreductible, inevitables errores y la injusticia inevitable.²⁸⁴

Uno de los pilares de la validez del ensayo clínico es la aleatorización porque asegura la comparabilidad de las poblaciones de participantes en el estudio.²⁸⁵ La carencia de una adecuada aleatorización se asocia con sobreestimación del efecto²⁸⁶, sesgo de selección²⁸⁷ y sesgo de confusión.²⁸⁸ Los términos «sesgo de selección» y «sesgo de confusión» no son exclusivos de errores en la asignación aleatoria de los participantes.²⁸⁹

Los errores en este dominio pueden explicar la baja calidad de la evidencia relacionada con la proteína C activada en el tratamiento de la CID en pacientes leucémicos²⁷¹, a pesar de existir recomendaciones para reportar adecuadamente los resultados estadísticos²⁹⁰, este ECA no describe el proceso de generación de la secuencia de la aleatorización.^{287, 291}

1.2. Ocultamiento de la secuencia de generación de la asignación

El ocultamiento de la secuencia de la generación de la aleatorización es uno de los cimientos de la validez del ensayo clínico, previene los sesgos de selección y de asignación.²⁹¹ Un estudio demostró que el 66 % de las conclusiones de los metanálisis pierden solidez cuando sólo se incluyen estudios que fueron realizados con procedimientos adecuados de ocultamiento de la secuencia de aleatorización.²⁹²

De nuevo, es el estudio del agente biológico supradescrito en pacientes con leucémicos complicados con CID el que muestra incertidumbre en este ítem. Por lo tanto, no es descartable un incremento ficticio en el beneficio de la intervención²⁹³⁻²⁹⁵, en este caso el de la proteína C activada.

1.3. Enmascaramiento y evaluación de desenlaces subjetivos

Uno de los apoyos que sustentan la calidad de los ensayos clínicos es el enmascaramiento del participante, los investigadores y del personal sanitario encargado del cuidado de salud de los participantes para reducir el sesgo que perturbe la calidad de la comparación de los grupos del ensayo *ad hoc*.^{291-292, 296}

Tanto para el paciente como para los médicos resulta un desafío interpretar los cambios en el cuadro clínico después del tratamiento. La ausencia de enmascaramiento distorsiona la manera de cómo el paciente reporta las manifestaciones de su enfermedad, su sintomatología²⁹⁷; las mejorías espontáneas y el efecto placebo contribuyen, de manera sustancial, al efecto del tratamiento observado.²⁹⁸

Tal error sistemático conlleva sobrestimación de los beneficios de la intervención e incremento de la heterogeneidad entre los ensayos. Los efectos son especialmente mayores para desenlaces subjetivos, calidad de vida, entre otros de esta estirpe.²⁹⁴⁻²⁹⁶

Globalmente, la información sobre este dominio de evaluación del riesgo de sesgo está incompletamente reportada o no descrita en los ECAs incluidos en las revisiones sistemáticas de este trabajo de tesis doctoral, lo cual concuerda con lo reportado por Haahr²⁹⁹ y Hróbjartsson.³⁰⁰

En las revisiones incluidas en este trabajo de tesis, los ECAs que evaluaron el eculizumab²⁶⁹ y el ruxolitinib²⁷⁰ consideraron a la calidad de vida como criterio secundario de valoración. No es descartable que por este error sistemático, esto es fallos en el enmascaramiento, los resultados del efecto de esos agentes biológicos estén sobreestimados.³⁰⁰ En aquellos ECAs, los sujetos expuestos a la intervención experimental –eculizumab²⁶⁹ y ruxolitinib²⁷⁰, respectivamente, pudieron reportar desenlaces más favorables, debido a que tanto el personal médico como los pacientes ellos esperaban un beneficio o los pacientes permanecieron en el estudio al estar en conocimiento que recibían la intervención experimental. Al estar en conocimiento de que recibían placebo conllevaba lo contrario, desenlaces menos favorables (subestimación del efecto) o merma del tamaño de la muestra (sesgo del desgaste).

Una segunda razón es que los evaluadores pudieron perder capacidad para identificar y reportar desenlaces favorables en el grupo no experimental; o, por el contrario, ser susceptibles a favorecer desenlaces favorables o reportar eventos adversos en pacientes que reciben la intervención experimental.³⁰¹

Matthews³⁰² citando a Megill^x -en concordancia con lo anterior, expone sobre el tema de la objetividad:

«La objetividad procedimental se centra exclusivamente en la impersonalidad del procedimiento o de un grupo de normas y recalca que tales normas eliminan la mancha de subjetividad que acompaña al juicio humano.»

^x Megill, Allan, ed. <<Rethinking Objectivity, I & II>>. *Annals of Scholarship* 8 and 9 (1991-1992):301-477;1-153.

1.4 Sesgo del desgaste

El 60 % (3/5) de los ECAs que evaluaron a los agentes biológicos, en este trabajo de tesis doctoral, tiene alto riesgo de sesgo de desgaste.²⁶⁹⁻²⁷¹ Así, el ECA sobre proteína C activada²⁶⁹ tuvo un nivel de desgaste de 21 % para un tamaño de muestra de 132 participantes; el COMFORT I270 mostró un nivel de pérdida de 10,4 % en el grupo que recibía ruxolitinib comparado con 31,2 % del grupo placebo, -con un desequilibrio entre los grupos de comparación de 20,8 % de un tamaño muestral de 309 participantes; y, finalmente, el estudio TRIUMPH270 finalizó con una pérdida global de 14 % con un desequilibrio entre los grupos de 23 %, a favor del eculizumab, un ECA que fue realizado con 87 participantes.

Esas pérdidas de participantes conllevan deflación de las valideces internas y externas de los estudios³⁰³⁻³⁰⁴; que se explica tanto por el sesgo de selección implícito como por el sesgo de confusión en la interpretación de los resultados.²⁸⁹ Eso genera una sobre o subestimación de efectos –sea beneficio clínico o eventos adversos debido al desgaste diferencial.^{302, 305} Dependiendo de la cuantía del deterioro del tamaño de la muestra y del tipo de participante que se ausente del estudio, las conclusiones derivadas de estos estudios no será representativa de la muestra original.

1.4.1. Tamaño de la muestra, relevancia clínica y significación estadística

Un ensayo clínico es diseñado para detectar diferencias, tanto clínicamente significativas como mínima y clínicamente importantes, entre los grupos de comparación.³⁰⁶⁻³⁰⁷ Para lograr ese objetivo, se requiere un tamaño de muestra que tenga la mayor probabilidad de encontrar una diferencia estadísticamente significativa al final del ECA; esto es lo que se conoce como potencia estadística.³⁰⁷⁻³⁰⁸ La determinación óptima del tamaño de la muestra es una consideración ética relevante cuando se diseña un ensayo clínico.³⁰⁹

Con base a lo anterior, debemos mencionar que el rango del tamaño de muestra de los ECAs que evaluaron los agentes biológicos –eculizumab, ruxolitinib, trombomodulina humana recombinante y proteína C activada, incluidos en este trabajo de tesis doctoral, osciló entre 87 y 309, que globalmente incluyeron 981

participantes. Por lo que no se descarta que esos reducidos tamaños de las muestras de tales ECAs hayan generado errores aleatorios, sea de tipo I o II,^{22, 308} lo que se traduce en resultados falsos positivos o falsos negativos, respectivamente, con la consecuente sobreestimación del efecto.^{105, 310-311}

La potencia estadística insuficiente de ha generado dos metáforas: la maldición del ganador y el fenómeno Proteo^{xi}.³¹¹ La primera se refiere al fenómeno mediante el cual un científico «afortunado» que hace un descubrimiento es «maldecido» por la búsqueda de una estimación exagerada de ese efecto. La maldición del ganador se produce cuando los umbrales, tales como la significación estadística, se utilizan para determinar la presencia de un efecto y es más grave cuando los umbrales son estrictos y los estudios son demasiado pequeños y por lo tanto tienen baja potencia estadística. La segunda, el fenómeno Proteo^{xii}, se refiere a la situación en la cual el estudio publicado por primera vez suele ser el más sesgado hacia un resultado extremo. Los estudios de replicación tienden a ser menos sesgados hacia el extremo, a menudo la evidencia muestra efectos más pequeños o incluso contradecir los hallazgos del estudio inicial. Probablemente, a esta especie de mutación o cambio se deba el haber ganado el nombre de la divinidad antigua que mutaba de forma para no conversar con los mortales, salvo que no pudiera zafarse. Sin duda, ambas metáforas están interrelacionadas. Discrepancias entre el tamaño de la muestra del protocolo y de los resultados finales han sido descritas, así como su impacto en el estimador del efecto.³¹²

Roberts *et al*³¹³ reportaron que los autores deben hacer en el protocolo una estimación del «tamaño de la información» (IS, por sus siglas en inglés) que debe estar basada en los potenciales efectos del tratamiento. De este modo, si el número de participantes incluidos en el metanálisis es menor que el tamaño estimado, la confiabilidad de los desenlaces primarios con «significación estadística» deberán ser explorados mediante métodos de análisis secuenciales. El anexo 5 muestra algunos ejemplos de gráficos de *Trial Sequential Analysis*.^{62-63,65}

^{xi} Antigua divinidad marina de origen incierto. Tenía el don de adivinar el futuro. No gustaba de los mortales por lo que mutaba de forma. Eduardo Lozano Torres. Diccionario de mitología griega y romana. Intermedio Editores S.A.S., 2013. Bogotá.

^{xii} Hombre que cambia frecuentemente de opiniones y afectos. Diccionario de la Real Academia Española. <http://goo.gl/Alu7ZS>. Acceso: 13 de agosto de 2015.

Un determinante del tamaño muestral es el desenlace clínico o subrogado sobre el cual se calcula la potencial diferencia que se desea encontrar. El tamaño de la muestra sólo se determina para un desenlace. Así encontramos que el ECA sobre la efectividad y daños de la proteína C activada en pacientes leucémicos y CID²⁷¹ no reportó el cálculo *a priori* del tamaño de la muestra. La ausencia de esta información oculta la variable sobre la cual los autores de los estudios pretenden demostrar diferencias - que se asume sea debida a la intervención-, entre los grupos de comparación.³¹⁴

Tomando en cuenta la sobrevida global, la revisión sobre ruxolitinib en mielofibrosis primaria²⁷⁰ demuestra que el efecto de la intervención comparado con el placebo o contra la mejor terapia disponible es inconsistente, desde el punto de vista de la significación estadística. Es decir, no hay homogeneidad entre los ECAs que evaluaron la misma intervención y reportaron el mencionado criterio de valoración. Ello se pudiera explicar por el bajo tamaño de la muestra que resultó porque el precitado criterio no fue la base para determinar el tamaño muestral; en sendos estudios la variable utilizada para determinar el tamaño de la muestra fue la reducción del tamaño del bazo. La importancia de este asunto queda denotada por Basaria y cols, quienes reportaron en las conclusiones de un ECAs el siguiente párrafo: «*Because this trial was only powered to evaluate atherosclerosis progression, these findings should not be interpreted as establishing cardiovascular safety of testosterone use in older men.*»³¹⁵

Un tamaño reducido de la muestra incrementa los intervalos de confianza, entre los cuales se encuentra el verdadero efecto de la intervención, lo que genera imprecisión en los resultados del estimador del efecto de la intervención y a reducción de la calidad de la evidencia.³¹⁶ La mayoría de los grandes efectos terapéuticos emergen de los estudios de bajo tamaño de muestra; cuando se adicionan estudios, el tamaño del efecto se reduce dramáticamente³¹⁷; aunque hubiese significación estadística, el beneficio clínico puede ser marginal.⁷⁵ Es tal la importancia de este asunto que en EE.UU., una asociación mixta (pública y privada) fundada por la FDA y la *Duke University, The Clinical Trials Transformation Initiative* (TCCTI, por sus siglas en inglés) identificó la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados con tamaño suficientemente apropiado para identificar efectos moderados del tratamiento evaluado.³¹⁸

Infortunadamente, aún la metodología de *Trial Sequential Analysis* (TSA por sus siglas en inglés) no está lo suficientemente desarrollada para determinar la información óptima del tamaño de la muestra que se requiere en los estudios con variables «tiempo para el evento»,³¹⁹ ni para desenlaces continuos que sean medidos con diferencia estandarizada de la media (calidad de vida)⁸⁶ Con el TSA se hubiera podido determinar si se requerían nuevos ECAs porque se habrían detectado errores aleatorios, que generaban resultados falsos positivos o negativos o, por el contrario, no se requerían nuevos ECAs debido a que se había alcanzado el área de futilidad según los límites preestablecidos,⁸⁶ tal como se muestra en los componentes del anexo 5.

Este trabajo de tesis doctoral está compuesto por revisiones sistemáticas que incluyeron ECAs con un tamaño reducido de la muestra, calculada para un desenlace subrogado y solo para cuatro de los cinco ECAs incluidos. Ha sido sugerido que este tipo de estudios que adolecen de tamaño de muestra reducida representan un desafío intelectual científico sobre su impacto en la terapéutica; que debemos ponderar más el número de eventos que el número de pacientes que potencialmente puede representar la mejor evidencia, y, por último, que inducen a la realización de revisiones sistemáticas y metanálisis ya que pueden generar más información al respecto.³²⁰ La ciencia es un *Continuum*, esto lo ha demostrado La Colaboración Cochrane durante sus primeros 20 años. El anexo 4 muestra cómo se modifican las «verdades» con el pasar de los años al incorporar nuevos ECAs.

1.4.2. Industria farmacéutica: su influencia en los ensayos clínicos

Es una preocupación genuina el conflicto de intereses que se genera cuando una investigación es patrocinada por la industria farmacéutica.³²¹⁻³²² Existe sólida y numerosa evidencia que sustenta esta inquietud denominada sesgo del patrocinador.³²³⁻³²⁷ A pesar de ello, aún se requieren mejores controles sobre este particular.³²⁸ Es de resaltar que las revisiones sistemáticas patrocinadas por la industria farmacéutica –para la misma intervención–, son menos transparentes, menos críticas con las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos, y, finalmente, las conclusiones tienden a ser más favorables que sus homólogas Cochrane.³²⁹

Aunque globalmente persiste la asociación entre la existencia de sesgo del patrocinador con una mayor frecuencia de publicación de estudios con desenlaces positivos, la tendencia ha mermado con el tiempo, al menos en la investigación oncológica.³²⁵ Esa evolución puede ser explicada por, al menos, cuatro hipótesis no excluyentes. Primero, que los resultados sean ciertos. Segundo, que sean explicados por escollos en el diseño o realización de los ensayos clínicos. Tercero, que sea producto de las diferencias entre ensayos pragmáticos o exploratorios. Por último, que sea explicado por el azar.³²⁵

El sesgo del patrocinador tiene múltiples orígenes.³³⁰⁻³³¹ Este trabajo de tesis doctoral incluyó cuatro ECAs patrocinados por la industria farmacéutica: el TRIUMPH para el eculizumab,²⁶⁹ los COMFORT I y II para el ruxolitinib²⁷⁰ y la trombomodulina humana recombinante.²⁷¹ En consecuencia, se analizaron dos potenciales mecanismos que pueden explicar potenciales influencias en los resultados *ad hoc*: la duplicación de publicaciones y el uso de criterios subrogados de valoración.

La duplicación de publicaciones asociada con el estudio primario es una práctica común en las investigaciones patrocinadas por la industria farmacéutica³³²⁻³³³, lo cual contribuye a sesgar el conocimiento derivado de la investigación primigenia, debido a la publicación y al reporte selectivo de información benévola hacia la intervención experimental.³³⁰ Tramèr *et al*³³² muestran que la inclusión de datos duplicados en una revisión sistemática puede incrementar, de manera artificial, la eficacia antiemética del ondansetrón en 23 %. Las publicaciones múltiples del estudio primario mostrando resultados de eventos positivos -supuesta significación estadística- genera la figura que ha sido llamada «significación excesiva».³¹¹

En este trabajo de tesis doctoral se encontró una mediana de 13 publicaciones duplicadas, con un rango de 2 y 24, relacionadas con el ruxolitinib²⁷⁰, la trombomodulina humana recombinante²⁷¹ y el eculizumab²⁶⁹, respectivamente. Ello retrotrae a la sección anterior relacionada con el diminuto tamaño de muestras de tales ECAs. Cabe preguntar, ¿Cuál será la validez, interna y externa, de los resultados

de esas publicaciones duplicadas con el menoscabo evidente del tamaño original de las muestras?

Este fenómeno de la duplicación de publicaciones tiene impacto ético en las revisiones sistemáticas.^{330,334} Una revisión Cochrane que estudió la eficacia y seguridad de la proteína C humana recombinante en pacientes adultos y pediátricos con sepsis mostró que el estudio original -con el cual fue aprobada la comercialización del fármaco- se asoció con 27 publicaciones adicionales, y en todas había diferencia estadísticamente significativa a favor del medicamento.⁶³ El 20 de octubre de 2011 el fármaco fue retirado del mercado por ausencia de eficacia e incremento del riesgo de sangrado.⁶⁴

Otro sofisma asociado con el sesgo del patrocinador es el uso de criterios subrogados de validación, en sustitución de criterios directos o clínicos relevantes.³²⁸ Tanto la supervivencia global y calidad de vida fueron criterios de valoración secundarios de los ensayos clínicos relacionados con ruxolitinib²⁷⁰, cuyos tamaños de muestras fueron determinados sobre la base de un criterio indirecto de valoración (reducción del ≥ 35 % del volumen esplénico); no obstante, las publicaciones secundarias³³⁵⁻³³⁷ de los mencionados ECAs hacen énfasis en la eficacia de la intervención experimental apoyándose en los desenlaces secundarios de los estudios primarios, así como también en los análisis de subgrupos *ad hoc*.³³⁸ Con base a la numerosa evidencia del impacto negativo del sesgo del patrocinador sobre los resultados de la investigación clínica, se han formulado una serie de recomendaciones para evaluar el sesgo de publicación relacionado con aquel sesgo.³³⁹

Múltiples razones epistemológicas apuntalan la afirmación de que los ensayos clínicos son la mejor estrategia para validar la potencial causalidad entre las intervenciones y los desenlaces.³⁴⁰ No obstante, cuando los investigadores utilizan criterios subrogados de valoración -traducción del anglicismo «*surrogate marker*»-, para evaluar los efectos de la intervención queda la duda de si la diferencia estadísticamente significativa se traduce en relevancia clínica.³⁴¹ Esto se explica porque la inferencia causal no es de naturaleza estadística sino que se esfuerza por ofrecer explicaciones

científicas o críticas de explicaciones propuestas que describan el patrón de los datos observados.³⁴² De allí que haya sido sugerido que los umbrales de significación de la interpretación estadística deberían ser reconsiderados, de manera especial los umbrales de los estudios preliminares. También, sería conveniente enfatizar que los criterios subrogados de valoración deben predecir de manera fiable el efecto global sobre el resultado clínico.³⁴³

La idolatría por los desenlaces subrogados³⁴⁴ debería ser reemplazada con lo recomendado por el *Patient-Centered Outcomes Research Institute*³⁴⁵ (PCORI, por sus siglas en inglés), una organización gubernamental estadounidense sin fines de lucro cuya esencia es la evaluación de preguntas y criterios de valoración significativos para los pacientes y personal de atención al enfermo. EL PCORI se basa en el principio de que los pacientes tienen perspectivas originales, excepcionales, o singulares que pueden cambiar y mejorar la búsqueda de preguntas clínicas.³⁴⁵ En consecuencia, puede mejorar la calidad de la atención sanitaria.³⁴⁶ Los pacientes pueden estar interesados en determinados criterios de valoración como es el caso de la calidad de vida, entre otros.³⁴⁷

La eficacia del eculizumab, en HPN, y del ruxolitinib –en mielofibrosis– fue evaluada con el efecto de tales intervenciones sobre desenlaces subrogados –estabilización de los niveles de hemoglobina y el número transfundido de concentrados de glóbulos rojos, para el eculizumab, y la reducción del 35 % o más del volumen esplénico, desde el inicio del estudio hasta las semanas 24 y 48–, en el caso del ruxolitinib.²⁶⁹⁻²⁷⁰ Esos criterios subrogados fueron los desenlaces primarios de valoración de esos ensayos clínicos, convirtiéndose así en el referente para el cálculo del tamaño de la muestra. El uso de criterios subrogados de valoración es una estrategia que permite a los investigadores abreviar la duración de los ECAs y realizarlos con un menor tamaño de muestra que si se llevaran a cabo con unos criterios de valoración basados en los desenlaces más relevantes para el paciente.³⁴⁸

Con el uso de los precitados criterios subrogados de valoración se ratifica que la diferencia estadísticamente significativa no es equivalente a significación clínica importante.³⁴⁹ Por lo que cabe preguntarse, ¿la reducción del volumen esplénico se

tradujo en un incremento de la sobrevida global del paciente con mielofibrosis? ¿Reducir el número de transfusiones de concentrados de hematíes incrementó la sobrevida global de los pacientes con HPN? En cierta forma, - a todas luces inapropiada-, el investigador pretende extrapolar los resultados de un «algo» para otro «asunto». Obviando con esto, como declara Bunge, que «*la relación entre síntomas y signos no es biunívoca (uno a uno), ya que hay síntomas sin signos*». ⁶⁹

¿Cuál fue la base científica utilizada por los autores de esos ensayos clínicos para justificar la selección de tales criterios subrogados de valoración? Los autores del ECA que evaluó el impacto del eculizumab no aportan sustentación alguna para esa toma de decisión -reducción del número de transfusiones-. ²⁶⁹ Los autores del COMFORT I ²⁷⁰, ruxolitinib contra placebo, no esgrimieron fundamento alguno para tomar la decisión del porqué recurrieron al volumen del bazo y el punto de corte de 35 % o más de su reducción para calcular el tamaño de la muestra. Al contrario, los autores del estudio COMFORT II ²⁷⁰, ruxolitinib comparado contra la mejor terapia disponible, se basaron en el criterio internacional de 50 % o más de la longitud del bazo establecido mediante la palpación esplénica ¹⁸⁵ y una información que mostraba correlación -aunque una correlación no genera un criterio subrogado- ³⁵⁰ con una medición que tenía una reducción del 33 % del volumen esplénico determinado con resonancia nuclear magnética. ³⁵¹ No obstante, ambas publicaciones no respaldan este criterio subrogado de validación con evidencia científica que haya evaluado la sobrevida global, la calidad de vida, la progresión libre de enfermedad, entre otros desenlaces clínicos en la esfera oncológica para ensayos clínicos fase II/III. ³⁵²⁻³⁵³ Sin embargo, es cierto que la reducción de la esplenomegalia es uno de los cuatro criterios -que en conjunto- permiten establecer remisión completa, según lo pautado por el *International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment* ¹⁸⁵. No obstante, se debe enfatizar que la reducción de la esplenomegalia es un criterio subrogado de validación, tal como sucede en la valoración de la respuesta terapéutica en los tumores sólidos - reducción *ad integrum* del tumor-. ³⁵⁰ El tratamiento pudiera mejorar el desenlace subrogado, mas no los resultados directos de validación. ³⁵⁴

La confianza en los resultados sólo se justifica si las comparaciones de los tratamientos que se basan en criterios subrogados de valoración son un reflejo fiel de las comparaciones derivadas del criterio más válido de valoración.³⁵⁵ Por lo tanto, es primordial la validación de cualquier criterio subrogado de valoración, mediante criterios precisos, antes de que reemplace un criterio clínico directo.³⁵⁶⁻³⁵⁸ La aprobación de un esquema terapéutico basado en una evidencia falsamente positiva del efecto de tal tratamiento, evaluado con criterios subrogados de valoración no validados, pudiera conllevar más daño que beneficio y por tanto incumpliendo el principio *primum non nocere*.^{48,359-360}

La *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH, por sus siglas en inglés) recomienda que para aprobar un criterio subrogado de valoración, este debe cumplir los siguientes requisitos: primero, demostrar –en los estudios observacionales- una relación estadística con el verdadero criterio directo de valoración; segundo, mostrar evidencia derivada de ECAs que los efectos del tratamiento sobre el criterio subrogado se corresponde con aquellos del criterio clínico directo de evaluación. Tercero, tal como se realiza cuando se trata de una prueba diagnóstica, al desenlace subrogado se le debe examinar la sensibilidad y la especificidad para predecir el verdadero criterio de valoración.³⁶¹ En consecuencia, se han propuesto nuevos procedimientos estadísticos para validar los criterios subrogados de valoración, con la finalidad de incrementar la validez de los ECAs realizados con este tipo de criterio.³⁶² Mostrar tales criterios estadísticos sobrepasa la finalidad de este trabajo de tesis doctoral. No obstante, es necesario destacar que los autores de los ECAs incluidos en las revisiones que conforman este trabajo de tesis doctoral no explicitan los criterios supra descritos para justificar los criterios subrogados de valoración que emplearon.

Otro aspecto que merece mucha atención es la dicotomización de variables continuas, representada aquí por el punto de corte de reducción del volumen esplénico en los estudios que evaluaron el efecto del ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis.²⁷⁰ Esta estrategia metodológica se asocia con una reducción de la potencia estadística³⁶³⁻³⁶⁵, que menoscaba más el tamaño original de la muestra e incrementa el sesgo de confusión.³⁶⁶

La elección del punto de corte del desenlace predeterminado debe ser establecida mediante múltiples dicotomizaciones y la obtención del mejor resultado de significación estadística.³⁶⁶ Tal práctica está justificada solamente cuando la distribución de la variable está muy desviada.³⁶⁷ Por las consecuencias nefastas de esta práctica ha sido reiteradamente aconsejado el cese del uso de la dicotomización de variables continuas.³⁶⁷⁻³⁶⁸

2. Resumen y calidad de los hallazgos

La evaluación de la calidad y resumen de los efectos de la intervención es otro componente fundamental en la era de la Medicina basada en la evidencia.³⁶⁹ Uno de los métodos más estandarizados para realizar la evaluación es el recomendado por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE, por sus siglas en inglés).^{272-274, 372, 370-385} El sustento epidemiológico del GRADE deriva de los criterios de inferencia propuestos por sir Austin Bradford Hill.³⁸⁶⁻³⁸⁸

La calidad metodológica de una revisión sistemática es diferente de la encontrada en los ensayos clínicos. No obstante, aquella –a pesar de rigurosas reglas de elaboración-, siempre se contaminan por la calidad de los ensayos clínicos incluidos,³¹³ tal como ha demostrado La Colaboración Cochrane muchas de las revisiones que se utilizan para la toma de decisiones clínicas y sanitarias son inadecuadas.³¹³ Por lo que respecta a la calidad de la evidencia que emerge de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones Cochrane, que conforman este trabajo de tesis doctoral, aquella fluctúa entre baja y muy baja. Esta valoración negativa se justifica por errores en el diseño y realización de los estudios e imprecisión de los estimadores debido al bajo tamaño de la muestra.³¹³

A este respecto, encontramos, con relación al ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis, que Barosi et al³⁸⁹ coinciden con los resultados que son mostrados en la segunda revisión de este trabajo de tesis doctoral²⁷⁰; esto es, una calidad de la evidencia baja de los beneficios clínicos del ruxolitinib en MF.

La calidad de la evidencia derivada de los ECAs relacionados con la trombomodulina humana recombinante y proteína C activada en pacientes leucémicos y CID²⁷¹ fue reducida de nivel, utilizando los criterios GRADE, debido a que los autores de los

precitados ECAs no discriminaron la información según la presencia o no de leucemia.³⁸¹

La evaluación de la calidad de la evidencia se muestra en las tablas de resumen de los hallazgos de cada revisión Cochrane. Reportar la calidad de la evidencia es fundamental para señalar la solidez de la recomendación derivada de la intervención.³⁹⁰

3. Sesgos potenciales en el proceso de elaboración de la revisión

En el proceso de desarrollo de una revisión sistemática, existe un grupo de sesgos denominado sesgos promotores de la búsqueda de la significación (*significance-chasing biases*).³⁹¹ Ese grupo está constituido por un primer conjunto de sesgos que ocultan los resultados negativos de las investigaciones: el sesgo de publicación de estudios y el sesgo del reporte selectivo del desenlace de interés o basado en el paciente. Reciben el calificativo de «negativos» por la ausencia de significación estadística. Un segundo conjunto es el denominado sesgo de resultados «negativos transformados en positivos», conformado por el sesgo del reporte por análisis selectivo; y por último, el tercer conjunto, el «sesgo de fabricación de datos» debido a resultados no existentes que son presentados como positivos.³⁹¹

Las revisiones sistemáticas han revelado y enfatizado la presencia de este error sistemático porque los desenlaces son fijados *a priori*, sin conocer aquellos que son incluidos en los estudios individuales.³⁹² Hacerlo conllevaría el amoldaje de la revisión sistemática a los estudios, ocasionando una desaparición ficticia del sesgo de reporte de los desenlaces, muchos de ellos desenlaces subrogados, no basados en la perspectiva del paciente. Las revisiones Cochrane exigen sólo tres criterios directos de valoración como desenlaces primarios y reducen al mínimo los criterios subrogados de valoración como desenlaces secundarios.

El sesgo de publicación es una tendencia para hacer notorio los resultados «positivos», una suerte de *apartheid* de publicaciones para con los resultados presuntamente negativos, postura que niega el principio según el cual «la ausencia de prueba no es prueba de ausencia».³⁹³ Igualmente, encubriendo desenlaces negativos –que perjudican a la intervención- pero que son estadísticamente significativos. Se olvida así

que los estudios de esta estirpe, si están apropiadamente diseñados, son «positivos» para la toma de decisiones³⁹⁴, tal como quedó demostrado en una revisión Cochrane que evaluó los beneficios clínicos y seguridad del factor VII activado humano recombinante para el tratamiento de la hemorragia digestiva superior en pacientes con enfermedad hepática,⁶² tal como se demuestra en el anexo 5.

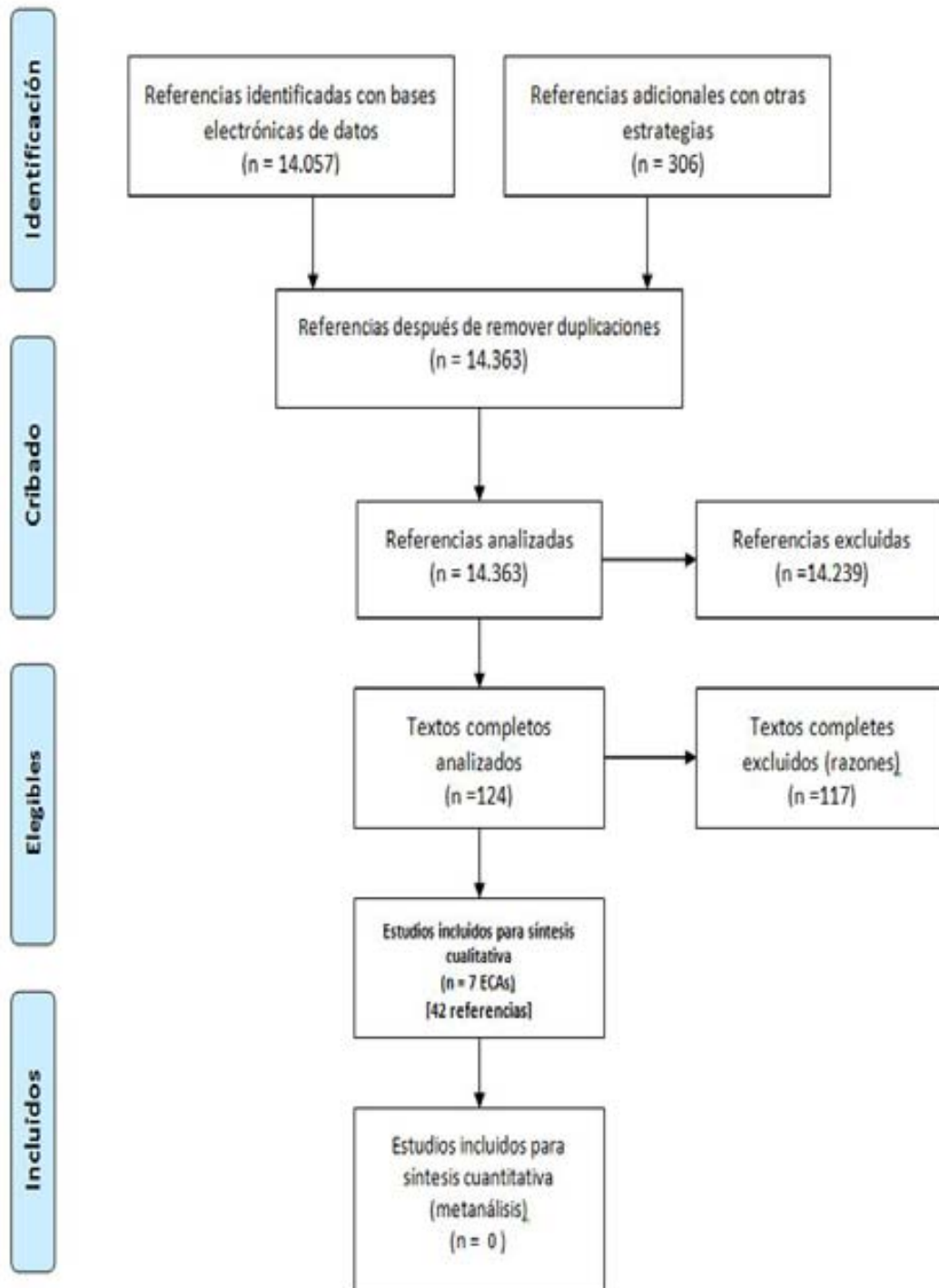
Un inapropiado reporte de los eventos adversos de los tratamientos origina una toma de decisiones erradas, con el consiguiente perjuicio para el paciente y sistema sanitario. Esta inaceptable omisión tiene una alta prevalencia.³⁹⁵⁻³⁹⁶ Recientemente, una revisión sistemática mostró que los ensayos clínicos con adecuada calidad reportaron sólo el 27 % de eventos asociados con el tratamiento comparados con el 90 % de casos que sí lo hicieron con relación a los beneficios relacionados con la intervención experimental.³⁹⁷ Este sesgo del reporte de eventos adversos debidos al tratamiento conlleva escollos para una adecuada síntesis del conocimiento y afecta la capacidad de los investigadores que toman la decisión en salud para tener una visión óptima –en el mejor de los casos–, sobre el balance riesgo-beneficio.³⁹⁷ Eventualmente, los fármacos pueden ser retirados del mercado por un balance negativo de la relación riesgo-beneficio.^{63, 398}

El perfil de seguridad de las intervenciones analizadas en las revisiones sistemáticas de este trabajo de tesis doctoral tienen una calidad de fluctúa entre la baja y muy baja, de manera especial las relacionadas con el eculizumab, trombomodulina humana recombinante y la proteína C activada.

El sesgo de publicación representa un problema complejo³⁹⁹ y es el principal enemigo de la validez de una revisión sistemática³³. Este aspecto se enfatiza en las revisiones que incluyen ensayos clínicos de bajo número de participantes, como es el caso que nos ocupa: reducido tamaño muestral agravado por importante desgaste del mismo ocurrido durante su realización. Una fortaleza de las revisiones incluidas en este trabajo de tesis radica sobre la exhaustiva búsqueda en numerosas bases electrónicas de datos, resúmenes de congresos científicos y revisiones narrativas ad hoc; además de un riguroso cribado a 14 363 referencias para elaborar las tres revisiones Cochrane, tal como se muestra en el flujograma de la figura 1. Además, se realizaron

comunicaciones electrónicas con autores de los estudios en los cuales había alguna duda de la información reportada.

Flujograma de la selección de los estudios incluidos



El sesgo del reporte de desenlaces clínicamente relevantes o de criterios directos de validación se comporta como un supresor de información de desenlaces específicos y guarda similitud con el sesgo de publicación.³⁹¹ Las revisiones sistemáticas relacionadas con el eculizumab y con la trombomodulina humana recombinante y proteína C activada muestran que hubo este tipo de sesgo. Ello se refleja en la baja calidad de la evidencia obtenida a través de la metodología GRADE.

El sesgo del reporte de desenlaces genera un accidente metodológico denominado exceso de significancia: literatura publicada con un exceso de resultados estadísticamente significativos debido a sesgos en la presentación de resultados por ocultamiento de publicación de resultados nulos.³¹¹ Lo que conlleva sobrestimación del beneficio de la intervención asociado con menoscabo de la certeza de la seguridad de la misma⁴⁰⁰⁻⁴⁰¹, y perturbando la toma de decisión apropiada con las consecuencias éticas y económicas que ello implica.⁴⁰²⁻⁴⁰³ Existen iniciativas tales como el *Core Outcome Measures for Effectiveness Trials*^{xiii} que ha sido creada para reducir la inconsistencia en la medición de los desenlaces, así como a la selección más cónsona de los mismos en diferentes escenarios clínicos.⁴⁰⁴ El registro previo de ensayos clínicos en diferentes plataformas es otra estrategia para reducir el sesgo de publicación⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁷: *Current Controlled Trials*^{xiv}, *International Clinical Trials Registry Platform*^{xv}, patrocinado por la OMS, y el *Clinical Trials.gov*^{xvi}, auspiciada por el Instituto de Salud de los EE.UU. .

La combinación de las singularidades metodológicas que han sido reseñadas pudieran haber confluído para generar estudios que han sido llamados SPIN, que no es un acrónimo.⁴⁰⁸ De acuerdo con una comunicación personal –correo electrónico– con el Dr. Robert Fletcher^{xvii}: «Spin se ha convertido en un término popular inventado en los medios de comunicación de Estados Unidos, sobre todo cuando se describe el comportamiento de los políticos. Esto implica que los hechos se presentan de una manera que apoye el propio punto de vista, en lugar de decir lo justo o equilibrado. Si

xiii <http://www.comet-initiative.org>

xiv <http://www.controlled-trials.com>

xv <http://www.who.int/ictrp/en/>

xvi <http://www.clinicaltrials.gov/>

xvii Robert Fletcher, comunicación personal, 14 de julio de 2013.

bien lo que se dice podría ser verdad, se selecciona de entre muchos otros hechos que influyen en la situación para dar una impresión favorable de una decisión o estudio». Esto parece denotar la voluntad de hacer ver algo –semejar, simular- como verdadero lo que en honor a la verdad pudiera no serlo a plenitud. Se puede conseguir resultados científicos correctos sin necesidad de «mentir».⁴⁰⁹ Porque en ciencia, los datos deben «hablar» per se.⁴⁰⁸ Este fenómeno impacta la verdadera interpretación de los resultados de los ensayos.^{407, 410}

En tal sentido, se han presentado unas recomendaciones para la realización de investigaciones clínicas más fiables⁴¹¹, en consonancia con la lucha por incrementar la calidad de la investigación biomédica, para reducir costos económicos y riesgos en la atención sanitaria.^{106,412-413} A continuación se citan: investigación colaborativa globalizada, adoptar la replicación cultural, inscribir en un registro los estudios - protocolos, códigos de análisis, conjunto de datos, datos originales y los resultados-, compartir los datos, materiales, herramientas informáticas, entre otras, prácticas de investigación que puedan ser reproducibles, realizar la declaración de conflictos de interés, ya de patrocinantes, ya de autores, incluir métodos estadísticos más apropiados, homogeneización de definiciones y análisis, proponer umbrales de significación estadística más exigentes, propulsar mejoras en los patrones de los diseños de estudio, optimizar los procesos de arbitraje por homólogos, reporte y disseminación de la investigación, y, por último, perfeccionar el entrenamiento de los científicos en literatura metodológica y estadística.^{411,414} Sin duda, una propuesta estrechamente relacionada con el legado visionario, científico, ético, moral y social de Archibald Lemman Cochrane, el estamento de La Colaboración Cochrane.^{66, 415}

A pesar de las notorias debilidades de los ECAs incluidos en las revisiones Cochrane que conforman este trabajo de tesis doctoral; escollos metodológicos que se han explicados a la luz de la extensa cifra de referencias bibliográficas revisadas que incluye este trabajo, fallos estos que pueden ser interpretados como una limitación de este trabajo de tesis doctoral, no es menos cierto que esa búsqueda de publicaciones, que respondan al por qué la calidad de la evidencia de esos ECAs fluctuó entre baja y muy baja, representa una fortaleza para alumbrar el camino que transite hacia una

evidencia más clara y precisa. Las falencias de los ECAs incluidos no deterioran la calidad de las revisiones Cochrane *ad hoc* del presente trabajo de tesis doctoral. Estas han sido producto de un riguroso control por pares académicos, que incluyen al Grupo Cochrane de Enfermedades Hematológicas Malignas, de árbitros externos y de la Unidad Editorial de La Colaboración Cochrane, quienes analizaron y criticaron científicamente tanto el protocolo como los resultados definitivos antes de ser publicados, haciendo comentarios y sugerencias para incrementar la calidad de aquellas revisiones. En estas se incorporaron una serie de recomendaciones para que la realización de los futuros ECAs de las noxas hematológicas objeto de este trabajo de tesis cumplan con los estándares que garanticen una evidencia de alta calidad, a fin de facilitar la mejor toma de decisiones en beneficio del paciente y del sistema sanitario.

La calidad de las revisiones Cochrane ha sido considerada superior a las divulgadas en publicaciones periódicas.⁴¹⁶ Ello se fundamenta en que sus protocolos son de conocimiento público antes que los resultados sean publicados, el proceso de arbitraje externo –incluso del protocolo–, es exigente. Ello reduce – mas no desvanece–, la posibilidad de sesgo inherente al proceso sistemático de elaboración de una revisión sistemática. Esa estrategia analítica puede hacer que los estimadores del efecto de la intervención se acerquen más a lo verdadero⁴¹⁷, con la finalidad de reducir el dilema sobre quién ocupa la pirámide de la calidad de la evidencia: un ensayo clínico aleatorizado de alta calidad o una revisión sistemática con metanálisis.^{418–419}

Otra fortaleza de este trabajo de tesis doctoral es que ha develado el desequilibrio entre la baja calidad de la evidencia, basada en el análisis GRADE, derivada de los ECAs y dos agentes biológicos con muy elevado costo económico, eculizumab y ruxolitinib. Ambos agentes deben ser administrados de por vida, en pacientes con HPN y MF, respectivamente. Tal como ha sido mencionado el costo del eculizumab fluctúa entre \$400 000 y \$ 700 000 por año.¹³⁻¹⁴ El costo del ruxolitinib se ubica en \$84000/año.²⁰ Un sistema social debería analizar en profundidad la conveniencia de incorporar estos fármacos de tan alto costo económico pero con tan baja calidad sobre desenlaces clínicos de alta relevancia para el paciente.

Los potenciales estudios deberían ser diseñados con el suficiente tamaño de muestra – basado en un criterio clínico de relevancia para el paciente – con la finalidad de prevenir el error aleatorio y siguiendo recomendaciones como las de la *Trial Forge Platform*⁴²⁰, cuya finalidad es incrementar la calidad de los ensayos clínicos. De igual manera, los eventos adversos deberían ser reportados de manera homogénea, según lo recomendado por organizaciones internacionales, tales como la FDA, OMS, etc. Con respecto a las definiciones de los desenlaces, aquellas deben ser estandarizadas, la medición de desenlaces subjetivos -calidad de vida-, debería ser realizada con los mismos instrumentos en todas las instancias, siguiendo las recomendaciones de iniciativas como el *Core Outcome Measures for Effectiveness Trials*⁴⁰⁴, estrategia que se intenta reducir los sesgos debido a inclusión selectiva y por reporte de desenlaces.⁴²¹

Los estudios deberían ser planificados según las recomendaciones de *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trial*⁴²² (SPIRIT, por sus siglas en inglés), por el *Methodology Committee of the Patient-Centered Outcomes Research Institute*⁴²³⁻⁴²⁵ (PCORI, por sus siglas en inglés) y por el *Patient-Reported Outcomes in Cancer Drug Development and US Regulatory Review*.⁴²⁶ Los ensayos deberían ser reportados de acuerdo con las recomendaciones emanadas por el *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT, por sus siglas en inglés).⁴²⁷⁻⁴³⁰ Todas las recomendaciones tienen un fin: generar evidencias de alta calidad para la práctica cónsona con el ideal sanitario.⁴³¹

CONCLUSIONES

*Extrema semper de ante factis indicant
(La conclusión aclara siempre los acontecimientos precedentes)*

Publilio Siro

1.1. Implicaciones para la práctica

En términos de efectividad clínica y seguridad, este trabajo de tesis doctoral muestra una evidencia no convincente para apoyar o rechazar la prescripción de eculizumab en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis, y de proteína C activada o de trombomodulina humana recombinante para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada en pacientes con leucemia.

La evidencia deriva de estudios con alto riesgo de sesgo, con bajo tamaño de muestra; generando imprecisión del efecto de los resultados. Se desconoce el perfil de seguridad de los agentes biológicos mencionados en las precitadas entidades clínicas.

1.2. Implicaciones para la investigación

Con base a la síntesis del conocimiento de las tres revisiones sistemáticas, que conforman este trabajo de doctoral, se pudo establecer la necesidad de nuevos ensayos clínicos aleatorizados que incluyan desenlaces clínicos relevantes para el paciente. Cabe sugerir, mortalidad global, mortalidad por cualquier causa, calidad de vida, entre otros.

Los potenciales estudios deberían ser diseñados con el suficiente tamaño de muestra – basado en el principal desenlace primario – con la finalidad de prevenir el error

aleatorio y siguiendo recomendaciones como las de la *Trial Forge platform*, cuya finalidad es incrementar la calidad de los ensayos clínicos.

De igual manera, los eventos adversos deberían ser reportados de manera homogénea, según lo recomendado por organizaciones internacionales, tales como la FDA, OMS, etc. Con respecto a las definiciones de los desenlaces, aquellas deben ser estandarizadas, la medición de desenlaces subjetivos -calidad de vida-, debería ser realizada con los mismos instrumentos en todas las instancias. Con esta estrategia se intenta reducir los sesgos debido a inclusión selectiva y por reporte de desenlaces.

Los estudios deberían ser planificados según las recomendaciones de *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trial* (SPIRIT, por sus siglas en inglés), por *Methodology Committee of the Patient-Centered Outcomes Research Institute* (PCORI, por sus siglas en inglés) y por *Patient-Reported Outcomes in Cancer Drug Development and US Regulatory Review*. Los ensayos deberían ser reportados de acuerdo con las recomendaciones emanadas por *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT, por sus siglas en inglés).

Referencias Bibliográficas

1. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA Glossary of Terms. Biological Product. <http://goo.gl/OLUuXE>. Acceso: 25 de noviembre de 2014.
2. Eaglstein WH. The FDA for doctors. Switzerland: Springer, 2014.
3. Bennett CL, Chen B, Hermanson T, Wyatt MD, Schulz RM, Georgantopoulos P, et al. Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (13): e594 - e605.
4. Rak Tkaczuk KH, Jacobs IA. Biosimilars in oncology: from development to clinical practice. *Semin Oncol.* 2014; 41 Suppl 3:S3-S12.
5. Bui LA, Taylor C. Developing clinical trials for biosimilars. *Semin Oncol.* 2014; 41 Suppl 1:S15-25.
6. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: Current status. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014; 4(2):63-6.
7. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, et al. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011; 9 Suppl 4:S1-22.
8. Willyard C. Biosimilar makers flout forced patent negotiations in US. *Nat Med.* 2015; 21(2):100-1.
9. Haspel RL, Hillmen P. Which patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) should be treated with eculizumab? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008: 35.
10. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs.* 2011; 71(17):2327-45.
11. Parker CJ. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Exp Hematol.* 2007; 35(4):523-33.

- 12.** Kanters TA, de Sonnevile-Koedoot C, Hakkaart L. Systematic review of available evidence on 11 high-priced inpatient orphan drugs. *Orphanet J Rare Dis.* 2013, 8:124.
- 13.** Agencia de Evaluación de Tecnología de Andalucía (AETSA). Eculizumab. <http://goo.gl/rKxsvl>. Acceso: 17 de junio de 2014.
- 14.** Comité de Evaluación de Tecnología Médica. Hospital Pablo Tobón. Eculizumab en Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Revisión Sistemática. Marzo 2010 Versión 1. <http://goo.gl/K4a0cV>. Acceso: 17 de junio de 2014.
- 15.** Qureshi M, Harrison C. Management of myelofibrosis--where next? *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(10):1453-5.
- 16.** Barosi G, Rosti V, Vannucchi AM. Therapeutic approaches in myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12(10):1597-611.
- 17.** Pardanani A. Ruxolitinib for myelofibrosis therapy: current context, pros and cons. *Leukemia.* 2012;26(7):1449-51.
- 18.** Tefferi A, Litzow MR, Pardanani A. Long-term outcome of treatment with ruxolitinib in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2011; 365(15):1455-7.
- 19.** Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(12):1188-91.
- 20.** Mesa RA. The evolving treatment paradigm in myelofibrosis. *Leuk Lymphoma.* 2013; 4(2):242-51.
- 21.** Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: how to do clinical practice research.* 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 22.** Porta M. *Dictionary of Epidemiology.* 6th edition. New York: Oxford University Press, 2014.
- 23.** Grimshaw JM, Santesso N, Cumpston M, Mayhew A, McGowan J. Knowledge for knowledge translation: the role of the Cochrane Collaboration. *J Contin Educ Health Prof.* 2006; 26(1):55-62.

- 24.** Eden J, Levit L, Berg A, Morton S, eds; Committee on Standards for Systematic Reviews of Comparative Effectiveness Research; Board on Health Care Services. Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. Washington, DC: National Academies Pr; 2011.
- 25.** Senn SJ. Overstating the evidence: double counting in meta-analysis and related problems. *BMC Med Res Methodol.* 2009; 9:10.
- 26.** Vandembroucke JP. Alvan Feinstein and the art of consulting: how to define a research question. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55(12):1176-7.
- 27.** Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, et al. Lost in knowledge translation: time for a map? *J Contin Educ Health Prof.* 2006; 26(1):13e24.
- 28.** Myers E, Sanders GD, Ravi D, Matchar D, Havrilesky L, Samsa G, et al. Evaluating the Potential Use of Modeling and Value-of-Information Analysis for Future Research Prioritization Within the Evidence-Based Practice Center Program [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Jun. (Methods Future Research Needs Reports, No. 5.). Available from: <http://goo.gl/emd91Q/>. Acceso: 9 de marzo de 2015.
- 29.** Boell S, Cecez-Kecmanovic D. A hermeneutic approach for conducting literature reviews and literature searches. *Communications of the Association for Information Systems.* 2014; 34(12): 257-86.
- 30.** Li T, Vedula SS, Hadar N, Parkin C, Lau J, Dickersin K. Innovations in data collection, management, and archiving for systematic reviews. *Ann Intern Med.* 2015; 162(4):287-94.
- 31.** Lefebvre C, Glanville J, Wieland LS, Coles B, Weightman AL. Methodological developments in searching for studies for systematic reviews: past, present and future? *Syst Rev.* 2013; 2:78.
- 32.** Rethlefsen ML, Farrel AM, Osterhaus Trzasko LC, Brigham TJ. Librarian co-authors correlated with higher quality reported search strategies in general internal medicine systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2015; 68(6):617-26.

- 33.** Nunn R. Evidence-based medicine and limits to the literature search. *J Eval Clin Pract.* 2008; 14(5):672-8.
- 34.** Mullen PD, Ramírez G. The promise and pitfalls of systematic reviews. *Annu Rev Public Health.* 2006; 27:81-102.
- 35.** Tricco AC, Tetzlaff J, Moher D. The art and science of knowledge synthesis. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(1):11-20.
- 36.** Paul M, Leibovici L. Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20 (2): 97-100.
- 37.** Tonelli M, Hackam D, Garg AX. Primer on systematic review and meta-analysis. *Methods Mol Biol.* 2009; 473:217-33.
- 38.** Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *British Medical Journal.* 1904; 3:1243-6.
- 39.** Martí Carvajal AJ, Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G. A modern analysis of an old meta-analysis “on certain enteric fever inoculation”: a tribute to Professor Karl Pearson's legacy. In: Evidence-based health care for all. Abstracts of the 15th Cochrane Colloquium; 2007 23-27 Oct; Sao Paulo, Brazil. 2007.
- 40.** Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educational Researcher.* 1976; 5 (10): 3-8.
- 41.** Bastian H. Another 5 Things to Know About Meta-Analysis. <http://blogs.plos.org/absolutely-maybe/2015/06/30/another-5-things-to-know-about-meta-analysis/> Acceso: 4 de julio de 2015.
- 42.** Liberati A. “Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century”: discussion. A plea for a more balanced view of meta-analysis and systematic overviews of the effect of health care interventions. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(1):81-6.
- 43.** Feinstein AR. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. *J Clin Epidemiol.* 1995; 48(1):71-9.

- 44.** Streiner DL. I have the answer, now what's the question?: Why metaanalyses do not provide definitive solutions. *Can J Psychiatry*. 2005; 50(13):829-31.
- 45.** Humaidan P, Polyzos NP. (Meta)analyze this: Systematic reviews might lose credibility. *Nat Med*. 2012; 18(9):1321.
- 46.** Hunt M. How science takes stock. The story of meta-analysis. Russell Sage Foudation, 1997, New York.
- 47.** Dickersin K. Health-care policy. To reform U.S. health care, start with systematic reviews. *Science*. 2010; 329(5991):516-7.
- 48.** Barkhordarian A, Pellionisz P, Dousti M, Lam V, Gleason L, Dousti M, et al. Assessment of risk of bias in translational science. *J Transl Med*. 2013; 11:184.
- 49.** Chiappelli F, Phil AB, Arora R, Phi L, Giroux A, Uyeda M, et al. Reliability of quality assessments in research synthesis: Securing the highest quality bioinformation for HIT. *Bioinformation*. 2012; 8(14):691-4.
- 50.** National Institute for Clinical Excellence (NICE). Cochrane quality and productivity topics. Pharmacological interventions to prevent allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. <https://www.evidence.nhs.uk>. Acceso: 8 de octubre de 2014.
- 51.** Martí-Carvajal AJ, Solà I, González LE, León de González G, Rodríguez-Malagón N. Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Issue 6. Art. No.: CD007539. DOI: 10.1002/14651858.CD007539.pub2.
- 52.** Martí-Carvajal A. Taking aim at a moving target. When a study changes in the middle. En: Streiner DL, Sidani S. When research goes off the rails. Why it happens and what you can do about it. 1ª ed. Nueva York: The Guildford Press; 2010. P. 299-303.
- 53.** Vasiliadis HS, Martí-Carvajal A, Salanti G. El papel de las revisiones sistemáticas en anestesiología basada en la evidencia. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2011; 39 (2): 163-171.

- 54.** Reiser SJ. Overlooking ethics in the search for objectivity and misconduct in science. *Acad Med.* 1993; 68(9 Suppl):S84-7.
- 55.** Kirkham JJ, Altman DG, Williamson PR. Bias due to changes in specified outcomes during the systematic review process. *PLoS One.* 2010; 5(3):e9810.
- 56.** Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015; 4(1):1.
- 57.** Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A Deceased, Petticrew M; the PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015; 349:g7647.
- 58.** Martí Carvajal A. ¿Es más útil la revisión narrativa que la sistemática en la toma de decisión en salud? *Gac Méd Caracas.* 2010; 118 (1):37-41.
- 59.** Ansari MT, Moher D. Systematic reviews deserve more credit than they get. *Nat Med.* 2013; 19(4):395-6.
- 60.** Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, et al. *Updating Systematic Reviews.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 Sep. (Technical Reviews, No. 16.). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44099/>.
- 61.** Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, Issue 7. Art. No.: CD004344. DOI: 10.1002/14651858.CD004344.pub5.
- 62.** Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.
- 63.** Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.

- 64.** Smith AF, Cracknell J, Møller AM, Pace NL. The Cochrane Collaboration and its worldwide contributions to anaesthesia research and care. *Br J Anaesth.* 2013; 111(4):523-5.
- 65.** Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.
- 66.** Bonfill X; Centro Cochrane Iberoamericano. [The Cochrane Collaboration turns 20]. *Med Clin (Barc).* 2014; 143(5):210-5.
- 67.** Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA.* 1992; 268(17):2420-5.
- 68.** Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996; 312(7023):71-2.
- 69.** Bunge M. *Filosofía para médicos.* Barcelona: Gedisa, 2012.
- 70.** Howick J. *The philosophy of evidence-based medicine.* Wiley-Blackwell, Chichester, 2011.
- 71.** Negri A. *Descartes político o de la razonable ideología.* Madrid: Colección Cuestiones de Antagonismo, Akal, 2008.
- 72.** Paul JR. President's address clinical epidemiology. *J Clin Invest.* 1938; 17(5):539-41.
- 73.** Sackett DL. Clinical epidemiology. what, who, and whither. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55(12):1161-6.
- 74.** Fletcher RH, Black B. "Spin" in scientific writing: scientific mischief and legal jeopardy. *Med Law.* 2007; 26(3):511-25.
- 75.** Greenhalgh T, Howick J, Maskrey N; Evidence Based Medicine Renaissance Group. Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ.* 2014; 348:g3725.
- 76.** Naylor CD. Clinical decisions: from art to science and back again. *Lancet.* 2001; 358(9281):523-4.

- 77.** Liberati A. An unfinished trip through uncertainties. *BMJ*. 2004; 328: 531.
- 78.** Djulbegovic B, Guyatt GH. Evidence-based practice is not synonymous with delivery of uniform health care. *JAMA*. 2014; 312(13):1293-4.
- 79.** Pasleau F. The foundations of evidence -based medicine. *Rev Med Liege*. 2015; 70(5-6):225-31.
- 80.** Greenhalgh T, Snow R, Ryan S, Rees S, Salisbury H. Six 'biases' against patients and carers in evidence-based medicine. *BMC Med*. 2015;13(1):200.
- 81.** Borgerson K. Valuing evidence: bias and the evidence hierarchy of evidence-based medicine. *Perspect Biol Med*. 2009; 52(2):218-33.
- 82.** Hoffmann TC, Montori VM, Del Mar C. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA*. 2014; 312(13):1295-6.
- 83.** Merino JG. The BMJ Today: Relationships in medicine. <http://goo.gl/ZTOI1h>. 2014. Acceso: 3 de diciembre de 2014.
- 84.** McCullough LB. Medicine as a profession: a hypothetical imperative in clinical ethics. *J Med Philos*. 2015; 40(1):1-7.
- 85.** Tonelli MR. The philosophical limits of evidence-based medicine. *Acad Med*. 1998; 73(12):1234-40.
- 86.** Copenhagen Trial Unit. -TSA- Trial Sequential Analysis. ctu.dk/tsa/ 2011. Accesado: 10 julio de 2014.
- 87.** Thorlund K, Devereaux PJ, Wetterslev J, Guyatt G, Ioannidis JP, Thabane L, et al. Can trial sequential monitoring boundaries reduce spurious inferences from meta-analyses? *Int J Epidemiol*. 2009; 38:276-86.
- 88.** Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61:64-75.

- 89.** Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol.* 2008; 61:763-9.
- 90.** Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive - Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol.* 2009; 38:287-98.
- 91.** Van Howe RS. Presumptions are not data and data are often not informative. *Am J Bioeth.* 2015; 15(2):40-3.
- 92.** Bunge M. Filosofía médica. <http://goo.gl/nVGVH8>. Acceso: 4 de julio de 2014.
- 93.** Bunge M. Intuición y razón. 1ª. Edición, Buenos Aires: De bolsillo, 2013.
- 94.** Hessen J. Teoría del conocimiento. Ediciones Universales, Bogotá, 1998.
- 95.** Giraud A. Uncertainty in medicine: can it be reduced? *Qual Health Care.* 1992; 1(3):150-1.
- 96.** Chalmers I. Well informed uncertainties about the effects of treatments. *BMJ.* 2004; 328(7438):475-6.
- 97.** Bogardus ST Jr, Holmboe E, Jekel JF. Perils, pitfalls, and possibilities in talking about medical risk. *JAMA.* 1999;281(11):1037-41.
- 98.** Wennberg JE. The paradox of appropriate care. *JAMA.* 1987; 258(18):2568-9.
- 99.** Roberts I, Chaudhry B, Chalmers I. Importance of “acknowledging and reducing treatment uncertainty” in appraisal and revalidation. *BMJ.* 2014; 348:g2851.
- 100.** Osborne H. Health Literacy Month. <http://www.healthliteracymonth.org/> Acceso: 9 de octubre de 2014.
- 101.** The Cochrane Colaboration. Health literacy and Cochrane evidence. <http://www.cochrane.org/features/health-literacy-and-cochrane-evidence>. Acceso: 9 de octubre de 2014.

- 102.** Haynes RB. Some problems in applying evidence in clinical practice. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 703:210-24; discussion 224-5.
- 103.** Lodge M. Conducting a systematic review: finding the evidence. *J Evid Based Med.* 2011; 4(2):135-9.
- 104.** Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005; 2(8):e124.
- 105.** Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology.* 2008; 19(5):640-8.
- 106.** Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu AM, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet.* 2014; 383(9912):156-65.
- 107.** Steinberg EP, Luce BR. Evidence based? Caveat emptor! *Health Aff (Millwood).* 2005; 24(1):80-92.
- 108.** Mainetti JA. El complejo Bioético: pigmalión, narciso y knock. *Revista Latinoamericana de Bioética.* 2008; 8(2): 30-7.
- 109.** Jaeschke R, Sackett DL. Research methods for obtaining primary evidence. *Int J Technol Assess Health Care.* 1989; 5(4):503-19.
- 110.** Martí Carvajal A. Las revisiones sistemáticas en hematología. *Rev Colomb Cancerol.* 2005; 9: 44-50.
- 111.** Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol.* 2015; 95(3):190-8.
- 112.** DeZern AE, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A complement-mediated hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015; 29(3):479-494.
- 113.** Araten DJ, Krejci O, Ditata K, Wunderlich M, Sanders KJ, Zamechek L, et al. The rate of spontaneous mutations in human myeloid cells. *Mutat Res.* 2013;749(1-2):49-57.

- 114.** de Azambuja AP, Malvezzi M, Bitencourt MA, Oliveira MM, Medeiros LA, Pasquini R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in 103 Brazilian patients: diagnosis and classification. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015; 37(2):90-7.
- 115.** Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci.* 2011; 4(3):219-24.
- 116.** Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--present status and future prospects. *West J Med.* 1980; 132(3):219-28.
- 117.** Wilmanns JC. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria first described in 1882 by Paul Strübing: an example of cooperation between clinical and basic research. *Blut.* 1982; 45(6):367-73.
- 118.** Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2009; 113(26):6522-7.
- 119.** Brodsky RA. Narrative review: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med.* 2008;148(8):587-95.
- 120.** Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR; Clinical Cytometry Society. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010; 78(4):211-30.
- 121.** Townsley DM, Young NS. Blood consult: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and its complications. *Blood.* 2013; 122(16):2795-8.
- 122.** Baltierra D, Harper T, Jones MP, Nau KC. Hematologic Disorders: Bone Marrow Failure. *FP Essent.* 2015; 433:21-6.
- 123.** Mastellos DC, Ricklin D, Yancopoulou D, Risitano A, Lambris JD. Complement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: exploiting our current knowledge to improve the treatment landscape. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7(5):583-98.

- 124.** Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015; 125(5):775-83.
- 125.** Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014; 124(18):2804-11.
- 126.** Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders. *Immunobiology*. 2012; 217(11):1080-7.
- 127.** Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med*. 2013; 24(6):496-502.
- 128.** Parker CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and glycosyl phosphatidylinositol anchored proteins that regulate complement. *Clin Exp Immunol*. 1991; 86 Suppl 1:36-42.
- 129.** Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci*. 2011; 4:219–224.
- 130.** Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12):3699-709.
- 131.** Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry*. 2000; 42(4):223-33.
- 132.** Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13):1653-62.
- 133.** Savage WJ, Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2007; 12(5):371-6.
- 134.** Audebert HJ, Planck J, Eisenburg M, Schrezenmeier H, Haberl R. Cerebral ischemic infarction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria report of 2 cases and updated review of 7 previously published patients. *J Neurol*. 2005; 252(11):1379-86.

- 135.** L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *Br J Haematol.* 2015; 168(2):175-85.
- 136.** Gayer G, Zandman-Goddard G, Raanani P, Hertz M, Apter S. Widespread abdominal venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria diagnosed on CT. *Abdom Imaging.* 2001;26(4):414-9.
- 137.** Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014; 99(5):922-9.
- 138.** Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013; 121(25):4985-96.
- 139.** de Charry C, de Charry F, Lemoigne F, Lamboley JL, Pasquet F, Pavic M. [Renal vein infarction, a complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Nephrol Ther.* 2012; 8(7):537-9.
- 140.** Guasch A. Improving renal outcomes in chronic anemia: learning from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010; 85(8):551-2.
- 141.** Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010; 85(8):553-9.
- 142.** Misztal T, Tomasiak M. [Pathophysiological consequences of hemolysis. Role of cell-free hemoglobin]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2011; 65:627-39.
- 143.** Jain P. An unusual cause of Budd-Chiari syndrome: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010; 19(1):107-8.
- 144.** Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S; European Network for Vascular Disorders of the Liver. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol.* 2009; 51(4):696-706.

- 145.** Meppiel E, Crassard I, Peffault de Latour R, de Guibert S, Terriou L, Chabriat H, et al. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(1):e362.
- 146.** Torres J, De Vroey B, Noël MP, Notteghem B, Colombel JF. Recurrent small bowel ischemia in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7(7):410-4.
- 147.** Yin DL, Liu LX, Zhang SG, Tian LT, Lu ZY, Jiang HC. Portal hypertension resulted from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a case report and review of literature. *Int J Hematol*. 2009; 89(3):302-4.
- 148.** Ziakas PD, Poulou LS, Pomoni A. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at a glance: a clinical review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008; 6(4):347-53.
- 149.** Hernández-Campo PM, Almeida J, Orfao A. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(16):617-30.
- 150.** Rachidi S, Musallam KM, Taher AT. A closer look at paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Intern Med*. 2010; 21(4):260-7.
- 151.** Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leparrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet*. 1996; 348(9027):573-7.
- 152.** Ge M, Li X, Shi J, Shao Y, Zheng Y. Clinical features and prognostic factors of Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results from a single center in China. *Ann Hematol*. 2012; 91(7):1121-8.
- 153.** Tudela M, Jarque I, Pérez-Sirvent ML, Palau J, Sanz MA. [Clinical profile and course of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Sangre (Barc)*. 1993; 38(4):301-7.
- 154.** Risitano AM. Current and Future Pharmacologic Complement Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015; 29(3):561-582.
- 155.** Lindorfer MA, Pawluczko AW, Peek EM, Hickman K, Taylor RP, Parker CJ. A novel approach to preventing the hemolysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:

both complement-mediated cytolysis and C3 deposition are blocked by a monoclonal antibody specific for the alternative pathway of complement. *Blood*. 2010; 115(11):2283-91.

156. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica*. 2010; 95(4):523-6.

157. Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: recent insights and novel anticomplement strategies. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 735:155-72.

158. Schrezenmeier H, Höchsmann B. Drugs that inhibit complement. *Transfus Apher Sci*. 2012; 46(1):87-92.

159. Woodruff TM, Nandakumar KS, Tedesco F. Inhibiting the C5-C5a receptor axis. *Mol Immunol*. 2011; 48(14):1631-42.

160. Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, Zwicker J, Furie B, Manly D, et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. *Thromb Res*. 2012; 130(3):361-8.

161. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Cohen MH, Rieves D, Weiss K, Pazdur R. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncologist*. 2008; 13(9):993-1000.

162. Dubois EA, Cohen AF. Eculizumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68(3):318-9.

163. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet*. 2009; 373(9665):759-67.

164. Brodsky AR. Hemoglobinuria paroxística nocturna. En: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, editor (s). *Hematología: Principios Básicos y Prácticas*. Sexta edición. Filadelfia: Elsevier, 2013: 373-382.

- 165.** Stein BL, Gotlib J, Arcasoy M, Nguyen MH, Shah N, Moliterno A, et al. Historical views, conventional approaches, and evolving management strategies for myeloproliferative neoplasms. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13(4):424-34.
- 166.** de Lacerda JF, Oliveira SN, Ferro JM. Chronic myeloproliferative diseases. *Handb Clin Neurol.* 2014; 120: 1073-81.
- 167.** Kim J, Haddad RY, Atallah E. Myeloproliferative neoplasms. *Dis Mon.* 2012; 58(4):177-94.
- 168.** Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood.* 1951; 6(4): 372-5.
- 169.** Steensma DP. Historical perspectives on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2012;36(12):1441-52.
- 170.** Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.*2014; 92(4):289-97.
- 171.** Swaim SJ. Ruxolitinib for the treatment of primary myelofibrosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2014; 71(6):453-62.
- 172.** Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol.* 1999; 61(1):10-5.
- 173.** Tabarrokhi A, Tiu RV. Molecular genetics of myelofibrosis and its associated disease phenotypes. *Transl Med UniSa.* 2014; 8:53-64.
- 174.** Pastore A, Temussi PA. The two faces of Janus: functional interactions and protein aggregation. *Curr Opin Struct Biol.* 2012; 22(1):30-7.
- 175.** Shahani S, Braga-Basaria M, Maggio M, Basaria S. Androgens and erythropoiesis: past and present. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32(8):704-16.
- 176.** Meyer SC, Levine RL. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(8):2051-9.

- 177.** Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, Silber Y, Wedge DC, Grinfeld J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2015; 372(7):601-12.
- 178.** Medinger M, Passweg J. Angiogenesis in myeloproliferative neoplasms, new markers and future directions. *Memo.* 2014; 7:206-10.
- 179.** Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: its clinical potential. *Ther Clin Risk Manag.* 2012; 8:95-103.
- 180.** Cervantes F, Pereira A. Advances in the understanding and management of primary myelofibrosis. *Curr Opin Oncol.* 2011; 23(6):665-71.
- 181.** Hoffman R, Xu M, Barosi G. Primary myelofibrosis. In: Hoffman, Ronald editor(s). *Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice.* 5th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2008:1125–47.
- 182.** Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med.* 2014 29; 7:89-101.
- 183.** Le Bousse-Kerdilès MC, Martyré MC, Samson M. Cellular and molecular mechanisms underlying bone marrow and liver fibrosis: a review. *Eur Cytokine Netw.* 2008; 19(2):69-80.
- 184.** Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 2011 31; 117(13):3494-504.
- 185.** Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT; IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006; 108(5):1497-503.
- 186.** Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011; 86(12):1017-26.
- 187.** Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S; International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential

thrombocytopenia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008; 22(2):437-8.

188. Montague N, De La Ossa M. Massive splenomegaly and extramedullary hematopoiesis in chronic idiopathic myelofibrosis. *Blood*. 2010; 116(14):2410.

189. Orphanidou-Vlachou E, Tziakouri-Shiakalli C, Georgiades CS. Extramedullary hemopoiesis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014; 35(3):255-62.

190. Wu J, Izpisua Belmonte JC. Stem cells: A designer's guide to pluripotency. *Nature*. 2014; 516 (7530):172-3.

191. Chunduri S, Gaitonde S, Ciurea SO, Hoffman R, Rondelli D. Pulmonary extramedullary hematopoiesis in patients with mielofibrosis undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2008; 93(10):1593-5.

192. Dewan U, Kumari N, Jaiswal A, Behari S, Jain M. Extramedullary hemopoiesis with undiagnosed, early myelofibrosis causing spastic compressive myelopathy: Case report and review. *Indian J Orthop*. 2010; 44(1):98-103.

193. Collie AM, Uchin JM, Bergfeld WF, Billings SD. Cutaneous intravascular extramedullary hematopoiesis in a patient with post-polycythemia vera myelofibrosis. *Cutan Pathol*. 2013; 40(7):615-20.

194. Gopala Rao PP, Buxton-Thomas R, Tinwell B, Draper A, Vlahos J, Walsh SL. Unexplained dyspnoea in a patient with idiopathic myelofibrosis. *Thorax*. 2013; 68(2):199-200.

195. Kreuziger LB, Carlson M, Mesa H, Gupta P. Perinephric extramedullary haematopoiesis in primary myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012; 157(2):157.

196. Rabischong B, Larraín D, Charpy C, Déchelotte PJ, Mage G. Extramedullary hematopoiesis and myeloid metaplasia of the ovaries and tubes in a patient with myelofibrosis: case report and concise review of the reported cases. *J Clin Oncol*. 2010; 28(28):e511-2.

- 197.** Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillie A, Hussein K, Niblack J, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res.* 2009; 33(9):1199-203.
- 198.** Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009; 113(13):2895-901.
- 199.** Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood.* 2005; 105(3):973-7.
- 200.** Babushok D, Hexner E. Allogeneic transplantation for myelofibrosis: for whom, when, and what are the true benefits? *Curr Opin Hematol.* 2014; 21(2):114-22.
- 201.** Tamari R, Castro-Malaspina H. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for primary myelofibrosis and myelofibrosis evolved from other myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Hematol.* 2015; 22(2):184-90.
- 202.** Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, Passamonti F, Roboz GJ, Gisslinger H, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009; 27(27):4563-9.
- 203.** Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood.* 2010; 116(22):4436-8.
- 204.** Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4760-6.
- 205.** Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, Hogan WJ, Litzow MR, McClure RF, et al. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. *Leukemia.* 2011;25(2):301-4.

- 206.** Mesa RA, Pardanani AD, Hussein K, Wu W, Schwager S, Litzow MR, et al. Phase 1/2 study of pomalidomide in myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2010; 85(2):129-30.
- 207.** Tabarroki A, Tiu RV. Immunomodulatory agents in myelofibrosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012; 21(8):1141-54.
- 208.** Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, Saber H, Lu HL, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(12):3212-7.
- 209.** Mascarenhas J, Hoffman R. Ruxolitinib: the first FDA approved therapy for the treatment of myelofibrosis. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(11):3008-14.
- 210.** Randhawa J, Ostojic A, Vrhovac R, Atallah E, Verstovsek S. Splenomegaly in myelofibrosis--new options for therapy and the therapeutic potential of Janus kinase 2 inhibitors. *J Hematol Oncol.* 2012; 5:43.
- 211.** European Medicines Agency. Ruxolitinib. <http://goo.gl/bNKP2G>. Acceso: 21 de noviembre de 2014.
- 212.** Becker H, Engelhardt M, von Bubnoff N, Wäsch R. Ruxolitinib. *Recent Results Cancer Res.* 2014; 201:249-57.
- 213.** Plosker GL. Ruxolitinib: a review of its use in patients with myelofibrosis. *Drugs.* 2015; 75(3):297-308.
- 214.** Rosenthal A, Mesa RA. Janus kinase inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15(9):1265-76.
- 215.** Komrokji R, Padrón E, Verstovsek S. mielofibrosis. En: Greer JP, Arber DA, Glader B, Lista de AF, Medios RT, Paraskevas F, Rodgers GM, Foerster J, editor (s) de *Hematología Clínica del Wintrobe*.. 13ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 1734-1745
- 216.** Komrokji RS, Seymour JF, Roberts AW, Wadleigh M, To LB, Scherber R, et al. Results of a phase 2 study of pacritinib (SB1518), a JAK2/JAK2(V617F) inhibitor, in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2015; 125(17):2649-55.

- 217.** Zhang J, Zhu N, Du Y, Bai Q, Chen X, et al. Dehydrocrenatidine is a novel janus kinase inhibitor. *Mol Pharmacol*. 2015; 87(4):572-81.
- 218.** Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015; 1(5):643-51.
- 219.** Chu AJ. Biochemical strategies to anticoagulation: a comparative overview. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004; 2(3):199-228.
- 220.** Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nature Reviews. Nat Rev Immunol*. 2013; 13(1):34-45.
- 221.** van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost*. 2014; 112(4):640-8.
- 222.** Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2013; 8:23-32.
- 223.** Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007; 35(9):2191-5.
- 224.** Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2014; 436C:130-134.
- 225.** Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008; 12(1):19-31.
- 226.** Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thromb J*. 2006; 4:4.
- 227.** DeLoughery TG. Critical care clotting catastrophies. *Crit Care Clin*. 2005; 21(3):531-62.

- 228.** Asthana B, Sharma P, Ranjan R, Jain P, Aravindan A, Chandra Mishra P, et al. Patterns of acquired bleeding disorders in a tertiary care hospital. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15(4):448-53.
- 229.** Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol.* 2014; 21(3):134-143.
- 230.** Feinstein DI. *Oncology (Williston Park).* Disseminated intravascular coagulation in patients with solid tumors. 2015; 29(2):96-102
- 231.** Gando S. Hemostasis and thrombosis in trauma patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41(1):26-34.
- 232.** Gastineau DA. Disseminated intravascular coagulation: a bigger problem as cancer therapy improves. *Oncology (Williston Park).* 2015; 29(2):102-3.
- 233.** Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol.* 2013; 37(4):257-66.
- 234.** Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med.* 2014; 370:847-59.
- 235.** Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res.* 2014; 133 Suppl 2:S70-5.
- 236.** Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol.* 2014; 3(1):9-17.
- 237.** Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28(2):227-36.
- 238.** Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007; 110(6):1723-9.
- 239.** Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore).* 1977; 56(1):1-37.

- 240.** Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2012; 87(6):596-603.
- 241.** Cornell RF, Palmer J. Adult acute leukemia. *Dis Mon.* 2012; 58(4):219-38.
- 242.** Kwaan HC. The unique hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40(3):332-6.
- 243.** Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, Kannan M, Choudhry DR, Mahapatra M, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007; 13(3):292-8.
- 244.** Higuchi T, Toyama D, Hirota Y, Isoyama K, Mori H, Niikura H, et al. Disseminated intravascular coagulation complicating acute lymphoblastic leukemia: a study of childhood and adult cases. *Leuk Lymphoma.* 2005; 46(8):1169-76.
- 245.** García de Paredes ML, González Larriba JL, Ordoñez Gallego A, Martínez Martínez B, Montero García JM. Disseminated intravascular coagulation as the 1st manifestation of a chronic myeloid leukemia. *Med Clin (Barc).* 1983; 81(8):369-70.
- 246.** German HJ, Smith JA, Lindenbaum J. Chronic intravascular coagulation associated with chronic myelocytic leukemia. Use of heparin in connection with a surgical procedure. *Am J Med.* 1976; 61(4):547-52.
- 247.** Rosenthal NS, Knapp D, Farhi DC. Promyelocytic blast crisis of chronic myelogenous leukemia. A rare subtype associated with disseminated intravascular coagulation. *Am J Clin Pathol.* 1995; 103(2):185-8.
- 248.** Sunder-Plassmann G, Speiser W, Korninger C, Stain M, Bettelheim P, Pabinger-Fasching I, et al. Disseminated intravascular coagulation and decrease in fibrinogen levels induced by vincristine/prednisolone therapy of lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 1991; 62(5):169-73.
- 249.** Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2010; 36(4):388-403.

- 250.** Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol.* 2014; 100(1):27-37.
- 251.** Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S; The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013 Feb 4: in press.
- 252.** Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In: Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I, editor(s). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. 11th edition. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008:949-66.
- 253.** Hoyle CF, Swirsky DM, Freedman L, Hayhoe FG. Beneficial effect of heparin in the management of patients with APL. *Br J Haematol.* 1988; 68(3):283-9.
- 254.** Mangal AK, Grossman L, Vickars L. Disseminated intravascular coagulation in acute monoblastic leukemia: response to heparin therapy. *Can Med Assoc J.* 1984; 130(6):731-3.
- 255.** Tsukagoshi S. Pharmacokinetics studies of nafamostat mesilate (FUT), a synthetic protease inhibitor, which has been used for the treatments of DIC and acute pancreatitis, and as an anticoagulant in extracorporeal circulation. *Gan to Kagaku Ryoho.* *Gan To Kagaku Ryoho.* 2000; 27(5):767-74.
- 256.** Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(1):31-41.
- 257.** Pal N, Kertai MD, Lakshminarasimhachar A, Avidan MS. Pharmacology and clinical applications of human recombinant antithrombin. *Expert Opin Biol Ther.* 2010; 10(7):1155-68.

- 258.** Ogawa E, Yagasaki H, Kato M, Shichino H, Chin M, Mugishima H. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation in a child with acute myelogenous leukaemia using recombinant thrombomodulin. *Br J Haematol.* 2010; 149(6):911-2.
- 259.** Kaiser B, Hoppensteadt DA, Fareed J. Tissue factor pathway inhibitor: an update of potential implications in the treatment of cardiovascular disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10(11):1925-35.
- 260.** Conway EM. Thrombomodulin and its role in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012; 34(1):107-25.
- 261.** Morser J. Thrombomodulin links coagulation to inflammation and immunity. *Curr Drug Targets.* 2012; 13(3):421-31.
- 262.** Wenzel J, Assmann JC, Schwaninger M. Thrombomodulin--a new target for treating stroke at the crossroad of coagulation and inflammation. *Curr Med Chem.* 2014; 21(18):2025-34.
- 263.** Ito T, Maruyama I. Thrombomodulin: protectorate God of the vasculature in thrombosis and inflammation. *J Thromb Haemost.* 2011;9 Suppl 1:168-73.
- 264.** Esmon CT. Protein C anticoagulant system--anti-inflammatory effects. *Semin Immunopathol.* 2012; 34(1):127-32.
- 265.** Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care.* 2015;3(1):1.
- 266.** Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009; 145(1):24-33.
- 267.** Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2010; 125(1):6-11.

- 268.** Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(6):899-909.
- 269.** Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 30; 10:CD010340. Doi: 10.1002/14651858.CD010340.pub2.
- 270.** Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD010298. DOI: 10.1002/14651858.CD010298.pub2.
- 271.** Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Treatment for disseminated intravascular coagulation in patients with acute and chronic leukemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD008562. DOI: 10.1002/14651858.CD008562.pub3.
- 272.** Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- 273.** GRADE Working Group. <http://www.guidelinedevelopment.org/>. Acceso: 5 de agosto de 2015.
- 274.** Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-6.
- 275.** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. <http://www.prisma-statement.org/>. Acceso: 5 de agosto de 2015.
- 276.** Sedgwick P. How to read a forest plot in a meta-analysis. *BMJ.* 2015;351:h4028.
- 277.** Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629-34.
- 278.** Altman DG, Bland JM. Uncertainty beyond sampling error. *BMJ.* 2014; 349:g7065.

- 279.** Altman DG, Bland JM. Uncertainty and sampling error. *BMJ*. 2014; 349:g7064.
- 280.** Bull JP. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis*. 1959; 10:218-48.
- 281.** Lilienfeld AM. The Fielding H. Garrison Lecture: Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med*. 1982; 56(1):1-18.
- 282.** Djulbegovic B. Articulating and responding to uncertainties in clinical research. *J Med Philos*. 2007; 32(2):79-98.
- 283.** Miller FG, Joffe S. Equipoise and the dilemma of randomized clinical trials. *N Engl J Med*. 2011; 364(5):476-80.
- 284.** Djulbegovic B. Uncertainty and equipoise: at interplay between epistemology, decision making and ethics. *Am J Med Sci*. 2011; 342(4):282-9.
- 285.** Vineis P. History of bias. *Soz Praventivmed*. 2002; 47(3):156-61.
- 286.** Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol*. 2006; 163(6):493-501.
- 287.** Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, Kunz R, Akl EA, Schünemann H, et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (4):MR000012. Doi: 10.1002/14651858.MR000012.pub3.
- 288.** Demark-Wahnefried W, Bowen DJ, Jabson JM, Paskett ED. Scientific bias arising from sampling, selective recruitment, and attrition: the case for improved reporting. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20(3):415-8.
- 289.** Chavalarias D, Ioannidis JP. Science mapping analysis characterizes 235 biases in biomedical research. *J Clin Epidemiol*. 2010; 63(11):1205-15.
- 290.** Bailar JC 3rd, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals. Amplifications and explanations. *Ann Intern Med*. 1988; 108(2):266-73.
- 291.** Viera AJ, Bangdiwala SI. Eliminating bias in randomized controlled trials: importance of allocation concealment and masking. *Fam Med*. 2007; 39(2):132-7.

- 292.** Pildal J, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Hilden J, Altman DG, Gøtzsche PC. Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(4):847-57.
- 293.** Kjaergard LL, Villumsen J, Gluud C. Reported methodologic quality and discrepancies between large and small randomized trials in meta-analyses. *Ann Intern Med.* 2001; 135(11):982-9.
- 294.** Savović J, Jones H, Altman D, Harris R, Jüni P, Pildal J, et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol Assess.* 2012; 16(35):1-82.
- 295.** Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA.* 1995; 273(5):408-12.
- 296.** Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Jüni P, Altman DG, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ.* 2008; 336(7644):601-5.
- 297.** Brody T. *Clinical Trials: Study Design, Endpoints and Biomarkers, Drug Safety, and FDA and ICH Guidelines*, First edition. MA: Elseiver, 2012.
- 298.** Krogsbøll LT, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Spontaneous improvement in randomised clinical trials: meta-analysis of three-armed trials comparing no treatment, placebo and active intervention. *BMC Med Res Methodol.* 2009; 9:1.
- 299.** Haahr MT, Hróbjartsson A. Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clin Trials.* 2006; 3(4):360-5.
- 300.** Hróbjartsson A, Pildal J, Chan AW, Haahr MT, Altman DG, Gøtzsche PC. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62(9):967-73.

- 301.** ICH Harmonised Tripartite Guideline. Choice of control group and related issues in clinical trials. E10. (Current step 4 version, July 2000). <http://goo.gl/Wd0PB8>. Acceso: 21 de octubre de 2014.
- 302.** Matthews JR. La búsqueda de la certeza. La cuantificación en medicina. Triacastela, 2007. Madrid.
- 303.** Barry AE. How attrition impacts the internal and external validity of longitudinal research. *J Sch Health*. 2005; 75(7):267-70.
- 304.** Leon AC, Mallinckrodt CH, Chuang-Stein C, Archibald DG, Archer GE, Chartier K. Attrition in randomized controlled clinical trials: methodological issues in psychopharmacology. *Biol Psychiatry*. 2006; 59(11):1001-5.
- 305.** Weuve J, Tchetgen Tchetgen EJ, Glymour MM, Beck TL, Aggarwal NT, Wilson RS, et al. Accounting for bias due to selective attrition: the example of smoking and cognitive decline. *Epidemiology*. 2012; 23(1):119-28.
- 306.** Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989; 10(4):407-15.
- 307.** Beckstead JW. On measurements and their quality: Paper 2: Random measurement error and the power of statistical tests. *Int J Nurs Stud*. 2013; 50(10): 1416-22.
- 308.** Krzywinski M, Altman N. Points of significance: Power and sample size. *Nat Methods*. 2013; 10(12):1139-40.
- 309.** Sedgwick P. Randomised controlled trials: understanding power. *BMJ*. 2015; 350:h3229.
- 310.** Thorlund K, Imberger G, Walsh M, Chu R, Gluud C, Wetterslev J, et al. The number of patients and events required to limit the risk of overestimation of intervention effects in meta-analysis- a simulation study. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25491.

- 311.** Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(5):365-76.
- 312.** Chan AW, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Altman DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ.* 2008; 337:a2299.
- 313.** Roberts I, Ker K, Edwards P, Beecher D, Manno D, Sydenham E. The knowledge system underpinning healthcare is not fit for purpose and must change. *BMJ.* 2015;350:h2463.
- 314.** Stokes L. Sample size calculation for a hypothesis test. *JAMA.* 2014; 312(2):180-1.
- 315.** Basaria S, Harman SM, Travison TG, Hodis H, Tsitouras P, Budoff M, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314(6):570-81.
- 316.** Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (4): 380–82.
- 317.** Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA.* 2012; 308(16):1676-84.
- 318.** Eapen ZJ, Lauer MS, Temple RJ. The imperative of overcoming barriers to the conduct of large, simple trials. *JAMA.* 2014; 311(14):1397-8.
- 319.** Miladinovic B, Mhaskar R, Hozo I, Kumar A, Mahony H, Djulbegovic B. Optimal information size in trial sequential analysis of time-to-event outcomes reveals potentially inconclusive results because of the risk of random error. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(6):654-9.
- 320.** Sackett DL, Cook DJ. Can we learn anything from small trials? *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 703:25-31.

- 321.** Bailey CS, Fehlings MG, Rampersaud YR, Hall H, Wai EK, Fisher CG. Industry and evidence-based medicine: Believable or conflicted? A systematic review of the surgical literature. *Can J Surg.* 2011; 54(5):321-6.
- 322.** Garattini S, Liberati A. The risk of bias from omitted research. *BMJ.* 2000; 321(7265):845-6.
- 323.** Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA.* 2003; 290(7):921-8.
- 324.** Bero LA. Why the Cochrane risk of bias tool should include funding source as a standard item. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 20; 12:ED000075.
- 325.** Djulbegovic B, Kumar A, Miladinovic B, Reljic T, Galeb S, Mhaskar A, et al. Treatment success in cancer: industry compared to publicly sponsored randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8(3):e58711.
- 326.** Jørgensen AW, Maric KL, Tendal B, Faurschou A, Gøtzsche PC. Industry-supported meta-analyses compared with meta-analyses with non-profit or no support: differences in methodological quality and conclusions. *BMC Medical Research Methodology.* 2008; 8:60.
- 327.** Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuioc OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12:MR000033. Doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub2.
- 328.** Wynia M, Boren D. Better regulation of industry-sponsored clinical trials is long overdue. *J Law Med Ethics.* 2009; 37(3):410-9.
- 329.** Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ.* 2006; 333(7572):782.
- 330.** Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ.* 2003; 326: 1171–3.

- 331.** Lexchin J. Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications. *Sci Eng Ethics*. 2012; 18(2):247-61.
- 332.** Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ*. 1997; 315(7109):635-40.
- 333.** Harvey EJ. Research funded by the industry. *Can J Surg*. 2011; 54(5):293-4.
- 334.** Wager E, Wiffen PJ. Ethical issues in preparing and publishing systematic reviews. *J Evid Based Med*. 2011; 4(2):130-4.
- 335.** Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013; 122(25):4047-53.
- 336.** Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol*. 2013; 162(2):229-39.
- 337.** Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013; 98(12):1865-71.
- 338.** Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2013; 161(4):508-16.
- 339.** van Lent M, Overbeke J, Out HJ. Recommendations for a uniform assessment of publication bias related to funding source. *BMC Med Res Methodol*. 2013; 13:120.
- 340.** Jakobsen JC, Gluud C. The necessity of randomized clinical trials. *Br J Med Res*. 2013, 3(4):1453–68.

- 341.** Jakobsen JC, Gluud C, Winkel P, Lange T, Wetterslev J. The thresholds for statistical and clinical significance - a five-step procedure for evaluation of intervention effects in randomised clinical trials. *BMC Med Res Methodol.* 2014; 14:34.
- 342.** Nurminen M. Statistical significance--a misconstrued notion in medical research. *Scand J Work Environ Health.* 1997; 23(3):232-5.
- 343.** Lee EC, Whitehead AL, Jacques RM, Julious SA. The statistical interpretation of pilot trials: should significance thresholds be reconsidered? *BMC Med Res Methodol.* 2014; 14:41.
- 344.** Yudkin JS, Lipska KJ, Montori VM. The idolatry of the surrogate. *BMJ.* 2011; 343:d7995.
- 345.** Frank L, Basch E, Selby JV; Patient-Centered Outcomes Research Institute. The PCORI Perspective on Patient-Centered Outcomes Research. *JAMA.* 2014; 312(15):1513-4.
- 346.** McGlynn EA, Adams JL. What Makes a Good Quality Measure? *JAMA.* 2014; 312(15):1517-8.
- 347.** Chalmers I, Clarke M. Outcomes that matter to patients in tombstone trials. *Lancet.* 2001; 358(9293):1649.
- 348.** Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(3):89-95.
- 349.** Livingston EH, Elliot A, Hynan L, Cao J. Effect size estimation: a necessary component of statistical analysis. *Arch Surg.* 2009; 144(8):706-12.
- 350.** Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med.* 1996; 125(7):605-13.
- 351.** Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010; 363(12):1117-27.

- 352.** Freidlin B, McShane LM, Korn EL. Randomized clinical trials with biomarkers: Design issues. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102:152-160.
- 353.** Freidlin B, Sun Z, Gray R, Korn EL. Phase III clinical trials that integrate treatment and biomarker evaluation. *J Clin Oncol.* 2013; 31(25):3158-61.
- 354.** Del Mar C. ACP Journal Club. Review: primary care-based general health checks improve surrogate but not clinical outcomes. *Ann Intern Med.* 2014; 160(12):JC5.
- 355.** Prentice RL. Surrogate and mediating endpoints: current status and future directions. *Int J Epidemiol.* 2009; 101(4):216-7.
- 356.** Wu W, Shi Q, Sargent DJ. Statistical considerations for the next generation of clinical trials. *Semin Oncol.* 2011; 38(4):598-604.
- 357.** Sherrill B, Kaye JA, Sandin R, Cappelleri JC, Chen C. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *Onco Targets Ther.* 2012; 5:287-96.
- 358.** Lavallée LT, Montori VM, Canfield SE, Breau RH. Advanced topics in evidence-based urologic oncology: surrogate endpoints. *Urol Oncol.* 2011; 29(4):447-53.
- 359.** Grimes DA, Schulz KF. Surrogate end points in clinical research: hazardous to your health. *Obstet Gynecol.* 2005; 105 (5 Pt 1):1114-8.
- 360.** Manns B, Owen WF Jr, Winkelmayr WC, Devereaux PJ, Tonelli M. Surrogate markers in clinical studies: problems solved or created? *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(1):159-66.
- 361.** Phillips A, Haidiquet V. ICH E9 guideline 'Statistical principles for clinical trials': a case study. *Stat Med.* 2003; 22(1):1-11.
- 362.** Cleophas TJ, Zwinderman AH, Chaib AH. Novel procedures for validating surrogate endpoints in clinical trials. *Curr Clin Pharmacol.* 2007; 2(2):123-8.
- 363.** Ragland DR. Dichotomizing continuous outcome variables: dependence of the magnitude of association and statistical power on the cutpoint. *Epidemiology.* 1992; 3(5):434-40.

- 364.** Yoo B. The impact of dichotomization in longitudinal data analysis: a simulation study. *Pharm Stat.* 2010; 9(4):298-312.
- 365.** Naggara O, Raymond J, Guilbert F, Roy D, Weill A, Altman DG. Analysis by categorizing or dichotomizing continuous variables is inadvisable: an example from the natural history of unruptured aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32(3):437-40.
- 366.** Su M, Fang L, Su Z. A likelihood and resampling based approach to dichotomizing a continuous biomarker in medical research. *J Biopharm Stat.* 2013; 23(3):637-47.
- 367.** Streiner DL. Breaking up is hard to do: the heartbreak of dichotomizing continuous data. *Can J Psychiatry.* 2002; 47(3):262-6.
- 368.** Dawson NV, Weiss R. Dichotomizing continuous variables in statistical analysis: a practice to avoid. *Med Decis Making.* 2012; 32(2):225-6.
- 369.** Langendam MW, Akl EA, Dahm P, Glasziou P, Guyatt G, Schünemann HJ. Assessing and presenting summaries of evidence in Cochrane Reviews. *Syst Rev.* 2013; 2:81.
- 370.** Schünemann H, Hill S, Guyatt G, Akl EA, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *J Epidemiol Community Health.* 2011; 65(5):392-5.
- 371.** Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66(7):719-25.
- 372.** Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66(7): 726-35.
- 373.** Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (4): 401-6.
- 374.** Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J; The GRADE Working. GRADE guidelines: 10. Rating the quality of evidence for resource use. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66(2):140-50.

- 375.** Guyatt G, Oxman AD, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (4): 383–94.
- 376.** Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (4): 395-400.
- 377.** Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (4): 407-15.
- 378.** Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines 5: rating the quality of evidence - publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (12): 1277-82.
- 379.** Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (12): 1283-93.
- 380.** Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (12): 1294-1302.
- 381.** Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (12): 1303-10.
- 382.** Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64 (12): 1311-6.
- 383.** Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66(2):151-7.

- 384.** Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66(2):158-72.
- 385.** Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines 13. Preparing Summary of Findings tables-continuous outcomes. *J Clin Epidemiology* 2013; 66(2):173-83.
- 386.** Hill AB. The environment and disease: asociación or causation. *Proc R Soc Med.* 1965; 58: 295-300.
- 387.** Morabia A. On the origin of Hill's causal criteria. *Epidemiology.* 1991; 2(5):367-9.
- 388.** Morabia A. Hume, Mill, Hill, and the sui generis epidemiologic approach to causal inference. *Am J Epidemiol.*2013; 178(10):1526-32.
- 389.** Barosi G, Rosti V, Gale RP. Critical appraisal of the role of ruxolitinib in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Onco Targets Ther.* 2015; 8:1091-102.
- 390.** Djulbegovic B, Kumar A, Kaufman RM, Tobian A, Guyatt GH. Quality of evidence is a key determinant for making a strong guidelines recommendation. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(7):727-32.
- 391.** Ioannidis JP. Meta-research: The art of getting it wrong. *Research Synthesis Methods* 2010; 1(3-4):169-84.
- 392.** Leibovici L, Yahav D, Paul M. Systematic reviews and meta-analyses in infectious diseases: topics that merit special attention. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(2):101-4.
- 393.** Alderson P. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ.* 2004; 328(7438):476-7.
- 394.** Gluud C. "Negative trials" are positive! *J Hepatol.* 1998; 28(4):731-3.
- 395.** Saini P, Loke YK, Gamble C, Altman DG, Williamson PR, Kirkham JJ. Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ.* 2014 349:g6501.

- 396.** Mahady SE, Schlub T, Bero L, Moher D, Tovey D, George J, et al. Side effects are incompletely reported among systematic reviews in gastroenterology. *J Clin Epidemiol.* 2015; 68(2):144-53.
- 397.** Mhaskar RS, Reljic T, Wao H, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Treatment-related harms: what was planned and what was reported? National Cancer Institute's Co-operative group phase III randomized controlled trials: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014; 67(3):354-6.
- 398.** Lexchin J. Why are there deadly drugs? *BMC Med.* 2015; 13(1):27.
- 399.** Kien C, Nußbaumer B, Thaler KJ, Griebler U, Van Noord MG, Wagner P; on behalf of the UNCOVER. Project Consortium Barriers to and facilitators of interventions to counter publication bias: thematic analysis of scholarly articles and stakeholder interviews. *BMC Health Serv Res.* 2014, 14:551.
- 400.** McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research - a narrative review. *Trials.* 2010; 11:37.
- 401.** Heneghan C. Evidence based medicine on trial. <http://goo.gl/VgiWlJ>. Acceso: 22 de febrero de 2015.
- 402.** Scholten RJ, Hooft L. No end to selective publication yet. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2012; 156(16):A4848.
- 403.** Strehl D. Normative arguments and new solutions for the unbiased registration and publication of clinical trials. *J Clin Epidemiol.* 2012; 65(3):276-81.
- 404.** Gargon E, Gurung B, Medley N, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, et al. Choosing important health outcomes for comparative effectiveness research: a systematic review. *PLoS One.* 2014; 9(6):e99111.
- 405.** Abaid LN, Grimes DA, Schulz KF. Reducing publication bias through trial registration. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(6):1434-7.

- 406.** Eysenbach G. Tackling publication bias and selective reporting in health informatics research: register your eHealth trials in the International eHealth Studies Registry. *J Med Internet Res.* 2004; 6(3):e35.
- 407.** Reveiz L, Delgado MB, Urrutia G, Ortiz Z, Garcia Dieguez M, Martí-Carvajal A, et al. The Latin American Ongoing Clinical Trial Register (LATINREC). *Rev Panam Salud Publica.* 2006; 19(6):417-22.
- 408.** Fletcher RH. Alvan Feinstein, the father of clinical epidemiology, 1925-2001. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54(12):1188-90.
- 409.** Bailar JC. How to distort the scientific record without actually lying: truth, and arts of science. *European Journal of Oncology.* 2006; 11(4):217-224.
- 410.** Boutron I, Altman DG, Hopewell S, Vera-Badillo F, Tannock I, Ravaud P. Impact of Spin in the abstracts of articles reporting results of randomized controlled trials in the field of cancer: The SPIIN randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 20; 32(36):4120-6.
- 411.** Ioannidis JP. How to make more published research true. *PLoS Med.* 2014; 11(10):e1001747.
- 412.** Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet.* 2014; 383(9912):176-85.
- 413.** Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JP, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet.* 2014; 383(9912):101-4.
- 414.** Karassa FB, Ioannidis JP. Clinical trials: A transparent future for clinical trial reporting. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11(6):324-6.
- 415.** Stavrou A, Challoumas D, Dimitrakakis G. Archibald Cochrane (1909-1988): the father of evidence-based medicine. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18(1):121-4.
- 416.** Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, Laupland K, Manns B, Doig C. The quality of reports of critical care meta-analyses in the Cochrane Database of Systematic Reviews: an independent appraisal. *Crit Care Med.* 2007; 35(2):589-94.

- 417.** Dechartres A, Altman DG, Trinquart L, Boutron I, Ravaud P. Association between analytic strategy and estimates of treatment outcomes in meta-analyses. *JAMA*. 2014; 312(6):623-30.
- 418.** Berlin JA, Golub RM. Meta-analysis as evidence: building a better pyramid. *JAMA*. 2014; 312(6):603-5.
- 419.** Adams CE, Polzmacher S, Wolff A. Systematic reviews: work that needs to be done and not to be done. *J Evid Based Med*. 2013; 6(4):232-5.
- 420.** Treweek S, Altman DG, Bower P, Campbell M, Chalmers I, Cotton S, et al. Making randomised trials more efficient: report of the first meeting to discuss the Trial Forge platform. *Trials* 2015; 16:261.
- 421.** Page MJ, McKenzie JE, Kirkham J, Dwan K, Kramer S, Green S, et al. Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, Issue 10. Art. No.: MR000035. DOI: 10.1002/14651858.MR000035.pub2
- 422.** Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med*. 2013; 158(3):200-7.
- 423.** Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Preliminary draft methodology report: "Our questions, our decisions: Standards for patient-centered outcomes research". <http://goo.gl/DfHd2R>. 2012: 1-61. Acceso: 18 febrero de 2013.
- 424.** Basch E, Aronson N, Berg A, Flum D, Gabriel S, Goodman SN, et al. Methodological standards and patient-centeredness in comparative effectiveness research: the PCORI perspective. *JAMA* 2012; 307(15):1636-40.
- 425.** Gabriel SE, Normand SL. Getting the Methods Right - The Foundation of Patient-Centered Outcomes Research. *N Engl J Med*. 2012; 367(9):787-90.
- 426.** Basch E, Geoghegan C, Coons SJ, Gnanasakthy A, Slagle AF, Papadopoulos EJ, et al. Patient-Reported Outcomes in cancer drug development and US regulatory review.

Perspectives from industry, the Food and Drug Administration, and the Patient. *JAMA Oncol.* 2015; 1(3):375-379.

427. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD; CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA.* 2013; 309(8):814-22.

428. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004; 141(10):781-8.

429. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* 2010; 7(3):e1000251.

430. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11:MR000030.

431. Ammerman A, Smith TW, Calancie L. Practice-based evidence in public health: improving reach, relevance, and results. *Annu Rev Public Health.* 2014; 35:47-63.

Anexos

Anexo 1

**Origen del Metanálisis y Herramientas
Informáticas para la Elaboración de las
Revisiones Cochrane**

A modern analysis of an old meta-analysis “on certain enteric fever inoculation”: a tribute to Professor Karl Pearson's legacy

Martí Carvajal AJ, Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G. A modern analysis of an old meta-analysis “on certain enteric fever inoculation”: a tribute to Professor Karl Pearson's legacy. In: Evidence-based health care for all. Abstracts of the 15th Cochrane Colloquium; 2007 23-27 Oct; Sao Paulo, Brazil. 2007.

Background: In 1904, the British Medical Journal (BMJ) published “Report on certain enteric fever inoculation statistics” by Karl Pearson¹. This paper contains what is often regarded as the first meta-analysis using health care data.

Objectives: To assess the effects of enteric fever inoculation in terms of relative risk, absolute risk difference, and number needed to treat, using data published by Karl Pearson.

Methods: We obtained data from the James Lind Library² as published in the BMJ¹. These data came from soldiers in the British Army treated in five hospitals in South Africa, and one hospital in India. We estimated the relative risk (RR) for mortality as a dichotomous variable and assessed statistical heterogeneity using I². We used a random effect model for meta-analysis.

Results: We included all six reports, which referred to a total of 13,635 soldiers. Inoculation was associated with a reduced risk of death in patients with enteric fever (relative risk: 0.61; 95% confidence interval (95% CI) 0.5 to 0.74, $P < 0.01$, $I^2 = 24.91\%$; absolute risk difference: 7.69; 95% CI = 6.35 to 9.03). The Number Needed to Treat was 13 (95% CI = 11.07 to 15.75).

Conclusions: The data from Professor Pearson's original paper provided encouraging evidence that inoculation against enteric fever could be protective. However, because Pearson was concerned that the correlations he had observed might reflect selection bias, he recommended a controlled trial using alternation to obtain more reliable data. This extended analysis of a meta-analysis published more than a century ago is a little tribute to the memory of Professor Karl Pearson.

References:

1. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. British Medical Journal 1904; 3:1243-1246.
2. www.jameslindlibrary.org/trial_records/20th_Century/1900_1920/pearson/pearson_kp.html
3. Higgins JP, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 2002, 21: 1539-1558.

<http://abstracts.cochrane.org/2007-sao-paulo/modern-analysis-old-meta-analysis-certain-enteric-fever-inoculation-tribute-professor> (Accesado el 19 de noviembre de 2014)

Software for handsearching control and management of randomized and clinical controlled trials

Zavala-Jaspe D, Marti-Carvajal A. Software for handsearching control and management of randomized and clinical controlled trials. In: Corroboree. Abstracts of the 13th Cochrane Colloquium; 2005 22-26 Oct; Melbourne, Australia. 2005.

Background: Handsearching throughout represents an indispensable complement to the electronic search for an identification of all the clinical trials developed. A Venezuelan database of Randomized Controlled Trials (RCT) does not exist. So, The Venezuelan branch of the Iberoamerican Cochrane Network (ICN) launched computer software to make this searching more efficient.

Objective: To facilitate the search, control, management and storage of RCT designed and developed in Venezuela.

Methods: The software is written in Spanish. It only requires a small space in the computer' hard drive, in order to store the RCT, and allows the use of the operative system and the Internet. It is developed in a Data Base Manager System (DBMS) that is free access software with a General Public License (GPL). The name of the driver is Postgre SQL, version 7.

Results: The software is expected to make easier the manual search and management of the Venezuelan RCT that can use it in the ICN.

Conclusions: The Venezuelan branch of the ICN hopes to make easier the construction of the Venezuelan RCT database as well as the data base of other countries that belong to the ICN, facilitating the work towards the medical decisions making in the era of evidence-based medicine.

<http://abstracts.cochrane.org/2005-melbourne/software-handsearching-control-and-management-randomized-and-clinical-controlled> (Accesado: 19 de noviembre de 2014)

<http://www.cochrane.fcs.uc.edu.ve/hrs/> (Accesado el 19 de noviembre de 2014).

Software for calculating the number needed to treat for Cochrane reviews

Martí-Carvajal A, Zavala Jaspe, D, Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G. Software for calculating the number needed to treat for Cochrane reviews. In: Come to the craic. Abstracts of the 14th Cochrane Colloquium; 2006 23-26 Oct; Dublin, UK. 2006.

Background: Measures such as odds ratios and risk ratios are widely used in Cochrane reviews to summarize treatment effects. However, their interpretation is not intuitive. In the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions it is advised to re-express the pooled estimate obtained by meta-analysis into a second, more easily interpretable statistic. The number needed to treat (NNT) is a measure useful in making policy decisions and decisions regarding individual patients.

Objectives: We aim to facilitate the interpretation of the results obtained from meta-analysis, by re-expressing the pooled estimate into NNT. For this purpose, we have developed a piece of software that can be used jointly with RevMan.

Methods: The software shows relative risk, absolute risk reduction, and NNT by studies and overall, with their 95% confidence intervals. It requires very little space on the computer's hard drive and can be used on a variety of computers and over the internet. We developed it with Personal Hypertext Processor (PHP), and using a database management system (DBMS) PostgreSQL, version 7.4.5. This is open source software, with a General Public Licence (GPL). Output from the software can be copied and pasted into RevMan.

Results: Information and details on the program are available from www.cochrane.fcs.uc.edu.ve/nnt.

Conclusions: We expect that the software will encourage Cochrane authors to report and use NNT more frequently.

<http://abstracts.cochrane.org/2006-dublin/software-calculating-number-needed-treat-cochrane-reviews> (Accesado: 19 de noviembre de 2014)

<http://www.cochrane.fcs.uc.edu.ve/nnt/>

Software for data transformation for time-to-event outcomes

Zavala D, Martí Carvajal A. Software for data transformation for time-to-event outcomes. In: Evidence-based health care for all. Abstracts of the 15th Cochrane Colloquium; 2007 23-27 Oct; Sao Paulo, Brazil. 2007.

Background: Meta-analysis of time-to-event data requires the calculation of study-specific log hazard ratios and their standard error. This procedure can become challenging and complex. To facilitate data transformation, the Venezuelan Branch of the Iberoamerican Cochrane Network (ICN) has prepared a special piece of computer software.

Objectives: To facilitate the calculation of the log hazard ratio and its standard error required for conducting meta-analysis for time-to-event data.

Methods: The software transforms a range of combinations of information (such as log-rank p-values and 2x2 event tables) into log hazard ratio and its standard error. It requires very little space on the computer's hard drive, and can be used on a variety of computers and over the Internet. We developed it with Personal Hypertext Processor (PHP), and using a Data Base Manager System (DBMS) Postgre SQL, version 7.4. 5. This is open source software, with a General Public License (GPL). Output from the software can be copied and pasted into RevMan. The software is written in English.

Results: By overcoming the difficulties of data transformation, we expect that the software will make it easier for authors to conduct meta-analysis for time-to-event data in their Cochrane reviews.

Conclusions: We expect this free program to be a helpful tool for people wishing to prepare and maintain a Cochrane review.

Please visit www.cochrane.fcs.uc.edu.ve/deted for further information.

<http://abstracts.cochrane.org/2007-sao-paulo/software-data-transformation-time-event-outcomes>

(Accesado: 19 de noviembre de 2014)

<http://www.cochrane.fcs.uc.edu.ve/deted/> (Accesado: 19 de noviembre de 2014)

Anexo 2
Revisiones Sistemáticas Con y Sin
Metanálisis: razones

Revisiones Sistemáticas con y sin Metanálisis (I/II)

Referencia	ECAs	Metanálisis	¿Por qué no hubo MA?
Martí-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Anand V, Bangdiwala S. Prophylactic lidocaine for myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 21;8:CD008553. doi: 10.1002/14651858.CD008553.pub2.	37	Sí	-
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014, Issue 7. Art. No.: CD004344. DOI: 10.1002/14651858.CD004344.pub5.	1	No	Solo un ECA
Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Pijoán JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2014, Issue 11. Art. No.: CD008721. DOI: 10.1002/14651858.CD008721.pub2.	18	Sí	-
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.	12	Sí	-
Martí-Carvajal AJ, Solà I. Antifibrinolytic amino acids for upper gastrointestinal bleeding in people with acute or chronic liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 9; 6:CD006007. [Epub ahead of print].	No	No	-
Martí-Carvajal AJ, Conterno LO. Antibiotics for treating community acquired pneumonia in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012, Issue 10. Art. No.: CD005598. DOI: 10.1002/14651858.CD005598.pub3.	No	No	-
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.	6	Sí	-
Martí-Carvajal AJ, Solà I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in people with acute or chronic liver diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 9;6:CD004792. [Epub ahead of print]	No	No	-
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Treatment for anemia in people with AIDS. Cochrane Database Syst Rev. 2011, Issue 10. Art. No.: CD004776. DOI: 10.1002/14651858.CD004776.pub3.	6	No	Inconsistencia o heterogeneidad en el reporte de los desenlaces.
Martí-Carvajal AJ, Agreda-Pérez LH. Antibiotics for treating osteomyelitis in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012, Issue 12. Art. No.: CD007175. DOI: 10.1002/14651858.CD007175.pub3.	No	No	-
Martí-Carvajal AJ, Cardona AF, Lawrence A. Interventions for previously untreated patients with AIDS-associated Non-Hodgkin's Lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2009, Issue 3. Art. No.: CD005419. DOI: 10.1002/14651858.CD005419.pub2.	4	No	Inconsistencia o heterogeneidad en el reporte de los desenlaces.
Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009, Issue 4. Art. No.: CD007722. DOI: 10.1002/14651858.CD007722.pub2.	No	No	-

Revisiones Sistemáticas con y sin Metanálisis (II/II)

Referencia	ECAs	Metanálisis	¿Por qué no hubo MA?
Martí-Carvajal AJ, Solà I, González LE, Leon de Gonzalez G, Rodríguez-Malagon N. Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. Cochrane Database Syst Rev.2010, Issue 6. Art. No.: CD007539. DOI: 10.1002/14651858.CD007539.pub2.	3	No	Inconsistencia o heterogeneidad en el reporte de los desenlaces. Intervencions no comparables.
Martí-Carvajal AJ, Agreda-Pérez LH, Solà I, Simancas-Racines D. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev.2013, Issue 2. Art. No.: CD000332. DOI: 10.1002/14651858.CD000332.pub3.	3	No	Inconsistencia o heterogeneidad en el reporte de los desenlaces.
Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G, Martí-Peña AJ. Interventions for treating painful sickle cell crisis during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev.2009, Issue 1. Art. No.: CD006786. DOI: 10.1002/14651858.CD006786.pub2.	No	No	-
Martí-Carvajal AJ, Knight-Madden JM, Martínez-Zapata MJ. Interventions for treating leg ulcers in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014, Issue 12. Art. No.: CD008394. DOI: 10.1002/14651858.CD008394.pub3.	6	No	Inconsistencia o heterogeneidad en el reporte de los desenlaces.
Martínez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, Garcia J. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 10. Art. No.: CD006899. DOI: 10.1002/14651858.CD006899.pub2.	9	Sí	-
Martí-Carvajal AJ, Conterno LO, Knight-Madden JM. Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 3. Art. No.: CD006110. DOI: 10.1002/14651858.CD006110.pub4.	No	No	-
Martí-Carvajal AJ, Cardona AF, Rodríguez ML. Interventions for treating AIDS-associated Hodgkin's lymphoma in treatment-naive adults. Cochrane Database Syst Rev. 2007, Issue 2. Art. No.: CD006149. DOI: 10.1002/14651858.CD006149.pub2.	No	No	-
Martí-Carvajal AJ, Comunián-Carrasco G, Peña-Martí GE. Haematological interventions for treating disseminated intravascular coagulation during pregnancy and postpartum. Cochrane Database Syst Rev.2011, Issue 3. Art. No.: CD008577. DOI: 10.1002/14651858.CD008577.pub2.	No	No	-
Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.	2	Sí	-
Martí-Carvajal AJ, Simancas-Racines D. Interventions for treating intrahepatic cholestasis in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD010985. DOI: 10.1002/14651858.CD010985.pub2.	0	0	-
Martí-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Peña-González BS. Prolonged storage of packed red blood cells for blood transfusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009330. DOI: 10.1002/14651858.CD009330.pub2.	3	Sí	-

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; MA: metanálisis

Anexo 3

Impacto de las Revisiones Cochrane: Modificaciones de la Práctica Clínica y el Retiro del Mercado de un Fármaco

Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions (Review)

Martí-Carvajal AJ, Solà I, González LE, Leon de Gonzalez G, Rodriguez-Malagon N



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2010, Issue 6

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions (Review)
Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

[Intervention Review]

Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions

Arturo J Martí-Carvajal¹, Ivan Solà², Luis Ernesto González³, Graciela Leon de Gonzalez⁴, Nely Rodríguez-Malagon⁵

¹Iberoamerican Cochrane Network, Valencia, Venezuela. ²Iberoamerican Cochrane Centre, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. ³Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador. ⁴Departamento de Medicina Transfusional, Banco Municipal de Sangre del DC, Caracas, Venezuela. ⁵Department of Statistics, School of Sciences, National University of Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Contact address: Arturo J Martí-Carvajal, Iberoamerican Cochrane Network, Valencia, Edo. Carabobo, 2001, Venezuela. arturo.marti.carvajal@gmail.com.

Editorial group: Cochrane Injuries Group.

Publication status and date: Edited (no change to conclusions), published in Issue 7, 2010.

Review content assessed as up-to-date: 12 August 2009.

Citation: Martí-Carvajal AJ, Solà I, González LE, Leon de Gonzalez G, Rodríguez-Malagon N. Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007539. DOI: 10.1002/14651858.CD007539.pub2.

Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

Allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions (NHTRs) are the two most common forms of transfusion reaction. Pretransfusion medication with anti-inflammatory drugs is used in NHTR prevention, however its efficacy and safety remains unclear.

Objectives

To assess the clinical effects and safety of pharmacological interventions for preventing NHTR in patients with and without a history of transfusion reactions.

Search methods

The search strategy included The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) on *The Cochrane Library* (Issue 4, 2008), Cochrane Injuries Group's Specialised Register (December 17, 2008), MEDLINE (1950 to November (week 3) 2008), EMBASE (1988 to November (week 3) 2008), LILACS (1982 to January 12, 2009), CINAHL (1982 to December 2008), ISI Web of Science: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED): 1970 to December 2008). There was no language restriction.

Selection criteria

Randomised controlled trials (RCTs) assessing the effectiveness of interventions for the prevention of NHTR.

Data collection and analysis

Authors independently selected studies, assessed the risks of bias and extracted data. Relative risks (RR) were estimated in RCTs with parallel design (PD). Odds ratio (OR) was estimated for one RCT with crossover design (CD). No meta-analysis was attempted due to differences in the pharmacotherapy of pre-transfusion medication and methodology between the studies; a per-protocol analysis was used.

Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions (Review)
Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Main results

This review includes three RCTs (two PD and one CD). The PD-RCTs employed disparate units of randomisation (UofR); patient or transfusion, while the CD-RCT applied the patient as the UofR. The PD-RCTs administered leukodepleted blood products. Both PD-RCTs compared acetaminophen plus diphenhydramine (ApD) at different regimens with placebo, while the CD-RCT contrasted hydrocortisone pharmacotherapy with diphenhydramine. Both PD-RCTs found no statistically significant difference in allergic reactions (RR 0.13, 95% confidence interval (CI) 0.01 to 2.39, RR 1.46, 95% CI 0.78 to 2.73) and febrile reactions (RR 0.52, 95% CI 0.22 to 1.26). The CD-RCT found a statistically significant difference in the odds of febrile reactions (OR 2.38, 95% CI 1.07 to 5.27). The trials did not report anaphylactic reactions, deaths related to transfusion reactions or other adverse events.

Authors' conclusions

None of the three studies found that medication prior to transfusion reduces NHTR. This applied regardless of the patient's history of NHTR and the use of leukodepleted blood products in the transfusion. However, this conclusion is based on three trials of moderate to low quality. A better-powered RCT is necessary to evaluate the role of pretransfusion medication in the prevention of NHTR. Inclusion criteria should be restricted to patients at high risk of developing NHTR, with no restriction by age, history of transfusion reactions and type of blood products (leukodepleted or not).

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Pre-transfusion drugs for preventing side effects from blood transfusions

Febrile non-haemolytic transfusion reactions (FNHTRs) and allergic reactions are the most common adverse reactions to blood transfusion. These reactions are often related to other dangerous side effects from transfusion such as sepsis due to contaminated blood products and intravascular red cell haemolysis.

In an effort to prevent these reactions, patients are given drugs prior to transfusion. Three kinds of drugs are commonly used for this pre-transfusion medication, either alone or in combination. However, this practice is not standardised and there is controversy about its effectiveness.

This review found that current evidence from three trials in which 462 patients were analysed indicates pre-transfusion medication in any regimen does not reduce the risk of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions.

Cochrane Quality and Productivity topics

Pharmacological interventions to prevent allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions

NICE has developed the Cochrane Quality and Productivity (QP) topics to help the NHS identify practices which could be significantly reduced or stopped completely, releasing cash and/or resources without negatively affecting the quality of NHS care. Each topic has been derived from a Cochrane systematic review that has concluded that the evidence shows that the practice is harmful or ineffective and should not be used, or that there is insufficient evidence to support widespread use of the practice

Summary

NICE summary of review conclusions

Pre-transfusion medication with paracetamol or hydrocortisone combined with diphenhydramine (not currently used as an antihistamine in the UK) is not supported by sufficient good quality evidence. Consideration could be given to using pre-transfusion medications only within the context of a research or audit project.

The 'Implications for practice' section of the Cochrane review stated:

'We found no evidence that pre-transfusion medication prevents non-haemolytic transfusion reactions (NHTR). This applies regardless of the patient's history of non-haemolytic transfusion reactions and whether or not they were transfused with leukodepleted blood products. This conclusion is based on three trials with moderate risk of bias. Practically, this implies the prescription of pre-transfusion medication is not justified, unless new evidence from a large high quality trial modifies this conclusion.'

Details of Cochrane review

Cochrane review title

Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions

Citation

[Martí-Carvajal AJ, Solà I, González LE, Leon de Gonzalez G, Rodriguez-Malagon N. Pharmacological interventions for the prevention of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 6. Art. No.: CD007539. DOI: 10.1002/14651858.CD007539.pub2](#)

When the review content was assessed as up to date

12 August 2009

QIPP category

Medicines management

Relevant codes

OPCS
X32, X33 & X34

ICD10

HRG

Cochrane Quality and Productivity topics

Programme budget

Disorders of blood

Evidence

Relevance to the NHS

The Cochrane review found that current evidence from three randomised controlled trials indicates that pre-transfusion medication in any regimen does not reduce the risk of allergic and febrile non-haemolytic transfusion reactions. The review did not find significant differences in incidence of febrile reactions (fever with or without chills, chills with or without rigors) or mild allergic reactions (urticaria with or without pruritus).

The data from the included studies (462 participants) is inconclusive and differed in the following characteristics: pre-transfusion randomisation, participant population, study design, pre-transfusion medication composition, study country, blood product transfusion, history of transfusion reaction, measures of treatment effect, sample size and duplicate publication.

Relevant NICE guidance

No relevant NICE guidance was available at the time of publication (October 2011).

Potential productivity savings

Estimate of current NHS use

No information is available on the use of these drugs within the NHS

Level of productivity savings anticipated

A 500 mg dose of prophylactic, pre-transfusion paracetamol medication costs 1p per patient.

A 50-mg dose of prophylactic, pre-transfusion hydrocortisone (Solu-Cortef) medication costs 46p per patient (100 mg vial cost 92p). Drug prices are based on the British National Formulary (BNF) 62.

Type of saving

Real cash savings will be achieved through reduced expenditure

Any costs required to achieve the savings

No additional resources required

Potential impact on quality of NHS care

Impact on clinical quality

Clinical quality will be improved by reducing the use of unproven therapies

Impact on patient safety

No significant impact on patient safety anticipated

Cochrane Quality and Productivity topics

Impact on patient and carer experience

Improved patient and carer experience anticipated

Likely ease of implementation

Time taken to implement

Can be achieved in the medium term: 3 months to 1 year

Healthcare sectors affected

Affects multiple organisations within the NHS, such as working across a health economy

Stakeholder support

Likely to get a mixed reception, such as staff understand and support the change, but patients affected are unhappy

Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients (Review)

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 12

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

[Intervention Review]

Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients

Arturo J Martí-Carvajal¹, Ivan Solà², Christian Glud³, Dimitrios Lathyris⁴, Andrés Felipe Cardona⁵

¹Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador. ²Iberoamerican Cochrane Centre, Institute of Biomedical Research (IIB Sant Pau), Barcelona, Spain. ³The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Department 7812, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. ⁴“George Gennimatas” General Hospital, Thessaloniki, Greece. ⁵Clinical and Translational Oncology Group, Institute of Oncology, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Contact address: Arturo J Martí-Carvajal, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad Tecnológica Equinoccial, Quito, Ecuador. arturo.marti.carvajal@gmail.com.

Editorial group: Cochrane Anaesthesia Group.

Publication status and date: New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 12, 2012.

Review content assessed as up-to-date: 26 June 2012.

Citation: Martí-Carvajal AJ, Solà I, Glud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

Sepsis is a common and frequently fatal condition. Human recombinant activated protein C (APC) has been introduced to reduce the high risk of death associated with severe sepsis or septic shock. This systematic review is an update of a Cochrane review originally published in 2007.

Objectives

We assessed the benefits and harms of APC for patients with severe sepsis or septic shock.

Search methods

We searched CENTRAL (*The Cochrane Library* 2012, Issue 6); MEDLINE (2010 to June 2012); EMBASE (2010 to June 2012); BIOSIS (1965 to June 2012); CINAHL (1982 to June 2012) and LILACS (1982 to June 2012). There was no language restriction.

Selection criteria

We included randomized clinical trials assessing the effects of APC for severe sepsis or septic shock in adults and children. We excluded studies on neonates. We considered all-cause mortality at day 28 and at the end of study follow up, and hospital mortality as the primary outcomes.

Data collection and analysis

We independently performed trial selection, risk of bias assessment, and data extraction in duplicate. We estimated relative risks (RR) for dichotomous outcomes. We measured statistical heterogeneity using the I^2 statistic. We used a random-effects model.

Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients (Review)

Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Main results

We identified one new randomized clinical trial in this update which includes six randomized clinical trials involving 6781 participants in total, five randomized clinical trials in adult (N = 6307) and one randomized clinical trial in paediatric (N = 474) participants. All trials had high risk of bias and were sponsored by the pharmaceutical industry. APC compared with placebo did not significantly affect all-cause mortality at day 28 compared with placebo (780/3435 (22.7%) versus 767/3346 (22.9%); RR 1.00, 95% confidence interval (CI) 0.86 to 1.16; $I^2 = 56\%$). APC did not significantly affect in-hospital mortality (393/1767 (22.2%) versus 379/1710 (22.1%); RR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.16; $I^2 = 20\%$). APC was associated with an increased risk of serious bleeding (113/3424 (3.3%) versus 74/3343 (2.2%); RR 1.45, 95% CI 1.08 to 1.94; $I^2 = 0\%$). APC did not significantly affect serious adverse events (463/3334 (13.9%) versus 439/3302 (13.2%); RR 1.04, 95% CI 0.92 to 1.18; $I^2 = 0\%$). Trial sequential analyses showed that more trials do not seem to be needed for reliable conclusions regarding these outcomes.

Authors' conclusions

This updated review found no evidence suggesting that APC should be used for treating patients with severe sepsis or septic shock. APC seems to be associated with a higher risk of bleeding. The drug company behind APC, Eli Lilly, has announced the discontinuation of all ongoing clinical trials using this drug for treating patients with severe sepsis or septic shock. APC should not be used for sepsis or septic shock outside randomized clinical trials.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Human recombinant activated protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients

Sepsis and septic shock are major causes of death. Sepsis is a complex syndrome resulting from a presumed or known infection, and its pathogenesis involves interactions between inflammation and blood clotting pathways. This serious medical condition is characterized by an inflammatory response to an infection which can affect the whole body. Patients with sepsis may have developed the inflammatory response because of microbes in their blood, urine, lungs, skin, or other tissues. Severe sepsis can lead to multiple organ failure due to blood clotting in the finer blood vessels. This reduces the amount of blood reaching the organs and septic shock ensues. Protein C reduces the clotting process and a lack of protein C can lead to an exaggeration of blood clotting. Sepsis and septic shock decrease protein C levels in the body. It has been suggested that human recombinant activated protein C (APC) will increase the levels of protein C and ameliorate or prevent multiple organ failure. In this updated Cochrane review we searched the databases until June 2012. We included six randomized clinical trials which involved 6781 people (6307 adult and 474 paediatric participants) with either a high or low risk of death. All trials had high risk of bias and were sponsored by the pharmaceutical industry (Eli Lilly). We found no evidence suggesting that APC reduced the risk of death in adults or children with severe sepsis or septic shock. On the contrary, APC increased the risk of serious bleeding.

On 25th October 2011, the European Medicines Agency issued a press release on the worldwide withdrawal of Xigris® (human recombinant activated protein C) from the market by Eli Lilly due to lack of beneficial effect on 28-day mortality in the PROWESS-SHOCK trial. Furthermore, Eli Lilly has announced the discontinuation of all ongoing clinical trials. APC should not be used for sepsis or septic shock outside randomized clinical trials.

Current evidence does not support the use of human recombinant activated protein C in adults or children with severe sepsis or septic shock; moreover, there is an increased risk of bleeding associated with its use.

EDITORIAL I

The Cochrane Collaboration and its worldwide contributions to anaesthesia research and care

A. F. Smith^{1*}, J. Cracknell², A. M. Møller³ and N. L. Pace⁴

¹ Royal Lancaster Infirmary and Lancaster University, Lancaster, UK

² Cochrane Anaesthesia Review Group, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

³ Copenhagen University Hospital, Herlev, Denmark

⁴ University of Utah, Salt Lake City, UT, USA

* Corresponding author: Lancaster Patient Safety Research Unit, Royal Lancaster Infirmary, Ashton Road, Lancaster LA1 4RP, UK.

E-mail: andrew.f.smith@mbhl.nhs.uk

This year has marked the 20th anniversary of the Cochrane Collaboration. During its lifetime, the Collaboration has become recognized around the world as the largest organization worldwide concerned with the production, dissemination, and maintenance of highest quality systematic reviews for healthcare. The Cochrane Anaesthesia Review Group (CARG) within the Collaboration is a little younger, having been founded in 2000. This editorial will attempt to focus on how this global effort started, on progress to date, and on future challenges.

The Collaboration is named after Archie Cochrane (1909–1988), a Scottish epidemiologist whose varied career included fighting in the International Brigade during the Spanish Civil War, acting as medical officer in a prisoner of war camp during World War II, and serving as Professor of Chest Diseases at the Welsh National School of Medicine. In 1969, he became full-time director of the Medical Research Council's epidemiology unit, focusing particularly on randomized controlled trials (RCTs) of new therapeutic interventions. This approach was coloured by his wartime experiences; having observed the natural resilience (even without effective medical treatment) of the human body against disease, he was naturally sceptical of claims of effectiveness of new treatments. His book *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services* (1972)¹ is often acknowledged to be the start of the whole 'evidence-based medicine' movement. In it, he challenged the medical profession to locate and bring together all the randomized trials in each specialty. Epidemiologists and obstetricians were the first to respond to the challenge, the book *Effective Care in Pregnancy*

and *Childbirth* appearing in 1989. These systematic reviews began to be used in healthcare decision-making and clinical practice and were also taken up enthusiastically by lay people. The Cochrane Collaboration was founded in October 1993 to promote the preparation, maintenance, and dissemination of systematic reviews of healthcare. Cochrane's enduring legacy, The Cochrane Database of Systematic Reviews, now covers most areas of healthcare, currently features >8000 completed reviews and had an impact factor in 2012 of 5.7.

The CARG was registered within the Cochrane Collaboration on February 8, 2000.² It is 1 of >50 Collaborative Review Groups (CRGs) within the Collaboration, each dedicated to a particular disease or area of practice. Each CRG is coordinated by an editorial team, responsible for regularly updating and submitting an edited module of Cochrane reviews and information about the CRG, for publication in the Cochrane Database of Systematic Reviews. The Anaesthesia Group's scope includes interventions specifically in the areas of anaesthesia, perioperative care, intensive care medicine, pre-hospital medicine, resuscitation, and emergency medicine. The Anaesthesia Group is based at Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. The Anaesthesia editorial team consists of two Co-ordinating Editors, a Managing Editor, 15 editors (content, statistical, and consumer), and a Trials Search Co-ordinator. Most of the members of the editorial team are unpaid; only the Managing Editor and the Trials Search Co-ordinator are paid or stipended staff. There are >1100 active authors and 225 peer reviewers contributing to CARG. In Issue 2, 2013 of the Cochrane Database of

Systematic Reviews, CARG had a total of 87 published Cochrane systematic reviews and 114 protocols for systematic reviews. The 2012 impact factor for the CARG was 4.6.

So, what has the Collaboration achieved in its 20 years in existence? It has influenced both anaesthesia research and anaesthesia care. For a start, the idea of a systematic review as a structured and objective summary of evidence has become commonplace.³ Cochrane reviews are prepared with expert help and advice from statisticians and methodologists right from the start of a highly standardized review process, working through from title registration to protocol (in the manner of a primary clinical trial) to finished review. The published methodological resources are freely available to all both within and outside the Collaboration—for instance, the Cochrane Handbook, continuously revised and updated;⁴ the Collaboration has also played an active part in raising standards by promoting the use of reporting tools such as CONSORT for the reporting of RCTs [<http://www.consort-statement.org/> (accessed 17 May 2013)], STARD for the reporting of diagnostic accuracy studies [<http://www.stard-statement.org/> (accessed 17 May 2013)], and PRISMA for the reporting of systematic reviews and meta-analyses [<http://www.prisma-statement.org/> (accessed 17 May 2013)]. Although these are intended as checklists of reporting such studies, in effect they can be used as templates to guide the planning and design at the start of the research, thus contributing to higher research standards all round.

New statistical methods for systematic reviews and associated work have also been developed by the Collaboration and made available to all. As an example, the Collaboration's review preparation software, RevMan, can be downloaded free of charge by any would-be reviewer worldwide. The use of statistical methods to combat research fraud is also helpful; recently, John Carlisle, one of the Anaesthesia Group's editors, conducted an analysis of trials by the Japanese researcher Yoshitaka Fujii, underlining how improbably consistent the fabricated data were,⁵ building on his original Cochrane review of drugs for post-operative nausea and vomiting,⁶ where he noted the regular 'irregularities' in the Fujii data, and providing more support for journal editors' decisions to review and retract Fujii's work.

The Cochrane Collaboration is also playing a key role in the international AllTrials initiative [<http://www.alltrials.net/> (accessed 17 May 2013)]. The registration of clinical trials at their inception guards against fraud by allowing the scientific community to refer published trials results back to the original proposal. While the idea of trial registration is not new, many trials are still neither registered nor reported, potentially depriving researchers and, more importantly, patients from knowing and using their findings.⁷ The AllTrials initiative aims to promote wider registration and reporting, which should in turn improve the quality of systematic reviews by reducing publication and selective outcome reporting biases.

Since its inception, the Collaboration has been committed to making the results of its efforts widely available; in many low and middle income nations, the Cochrane Library is immediately and freely available, and for other countries, a new publishing contract allows open access 12 months after publication. Innovative methods are being used for this

dissemination of information (e.g. a free Cochrane Library iPad edition) [<http://www.thecochranelibrary.com/View/0/CochraneApps.html> (accessed 17 May 2013)].

One of the Collaboration's key features has been the close involvement of patients and consumers in the preparation of reviews and with this goes a major contribution to consumer education. One demonstration of this is the inclusion, within PubMed Health, of the plain language summaries from Cochrane reviews [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0010612/> (accessed 17 May 2013)].

At the Anaesthesia Group's website [<http://carg.cochrane.org/> (accessed 17 May 2013)] are a number of notable reviews. For instance, a review of human recombinant activated protein C (APC) for severe sepsis⁸ included 6 RCTs with 6781 participants in total. There was no evidence of a difference between APC and placebo in all-cause 28-day mortality (22.7% vs 22.9%), but there was an increased risk of serious bleeding (3.3% vs 2.2%). The manufacturer of APC withdrew the drug from worldwide sale in October 2011 after the PROWESS-SHOCK study failed to show a reduction in mortality with the drug's use, but the review had already come to this conclusion some years earlier. A further review, on bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery,⁹ was used as the starting-point for evidence-gathering to support the UK National Institute for Health and Clinical Excellence's 2012 guidance on depth of anaesthesia monitoring. Other recently published reviews cover such diverse and major topics as timing of tracheostomy in critically ill patients,¹⁰ strategies for preoperative alcohol cessation,¹¹ the role of local and regional anaesthesia in the prevention of chronic pain,¹² and the use of goal-directed therapy in the perioperative context.¹³

As to the future, there are a number of issues facing the Collaboration. As the number of reviews grows, so does the workload for review groups, most of whom, like CARG, rely heavily on volunteer editors. It is necessary to strike a balance then between quantity (as many topics have not yet been reviewed) and quality (as this is the Collaboration's strength). New types of review—diagnostic test accuracy, observational study reviews, prognostic risk scores, etc.—bring their own methodological challenges but have their own contributions to make. Notable amongst these is the technique of trial sequential analysis, which provides a method of avoiding false inferences from repeated statistical updating of meta-analyses.^{14–15} Finally, many clinical uncertainties remain even when the evidence has been reviewed. This can be disappointing to practising clinicians looking for robust evidence to guide their practice, although it does serve as an excellent spring-board into further research on such 'grey areas'. It also reinforces the need for the informal, experiential 'tacit' knowledge as part of professional practice, and for the non-technical aspects of anaesthetic expertise such as teamwork and communication skills.^{16–17}

Systematic reviews have become commonplace in anaesthesia journals, including the *British Journal of Anaesthesia*. Whilst the Cochrane Collaboration pursues a standardized model for their production and dissemination and updating, it is not essential to follow the exact 'formula' to produce a high-quality review. However, this is a unique philanthropic

and scientific exercise and we are proud to be part of it. Whilst not everyone can (or indeed should) perform a systematic review, we urge our colleagues to make use of the Cochrane Collaboration's valuable resources in the promotion of excellence in their research and practice.^{18, 19}

Authors' contributions

A.F.S. composed the first draft of the article. A.M.M., N.L.P., and J.C. made revisions and additions of important intellectual content.

Declaration of interest

J.C. is employed full time by the Cochrane Anaesthesia Review Group. A.F.S. is an Honorary Research Fellow in the University of Manchester, UK.

Funding

A.F.S. is the holder of a UK National Institute for Health Research Cochrane Programme Grant.

References

- Cochrane A. *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*. London: Royal Society of Medicine Press, 1999 (first published in 1972 by Nuffield Hospitals Provincial Trust)
- Møller AM, Smith AF, Pedersen T. Evidence-based medicine and the Cochrane Collaboration in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; **84**: 615–8
- Møller AM. How to map the evidence: the development of the systematic review in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2012; **109**: 32–4
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org (accessed 17 May 2013)
- Carlisle JB. The analysis of 168 randomised controlled trials to test data integrity. *Anaesthesia* 2012; **67**: 521–37
- Carlisle J, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. Art. No. CD004125. doi:10.1002/14651858.CD004125.pub2
- Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; **374**: 86–9
- Marti-Carvajal AJ, Solà I, Glud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. Art. No. CD004388. doi:10.1002/14651858.CD004388.pub6
- Purjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmangkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Art. No. CD003843. doi:10.1002/14651858.CD003843.pub2
- Games Silva BN, Andriolo RB, Saconato H, Atallah AN, Valente O. Early versus late tracheostomy for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. Art. No. CD007271. doi:10.1002/14651858.CD007271.pub2
- Oppedal K, Møller AM, Pedersen B, Tannesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. Art. No. CD008343. doi:10.1002/14651858.CD008343.pub2
- Andreas MB, Andreas DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. Art. No. CD007105. doi:10.1002/14651858.CD007105.pub2
- Gracott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Optimisation Systematic Review Steering Group. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. Art. No. CD004082. doi:10.1002/14651858.CD004082.pub5
- Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Aerosolized protactin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2010. Art. No. CD007733. doi:10.1002/14651858.CD007733.pub2
- Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. Art. No. CD007871. doi:10.1002/14651858.CD007871.pub2
- Smith AF, Pope C, Goodwin D, Mart M. What defines expertise in regional anaesthesia? An observational analysis of practice. *Br J Anaesth* 2006; **97**: 401–7
- Smith AF, Shelly MP. Communication skills for anaesthetists: a practical introduction. *Can J Anaesth* 1999; **46**: 1082–88
- Smith AF, Glavin R, Greaves D. Defining excellence in anaesthesia: the role of personal qualities and practice environment. *Br J Anaesth* 2011; **106**: 38–43
- Smith AF. In search of excellence in anaesthesiology. *Anesthesiology* 2009; **110**: 4–5

Anexo 4

Revisiones Cochrane: El impacto de sus actualizaciones

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev.2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.

Resultados de la primera publicación (7 de octubre de 2009) http://goo.gl/dBqcSo	Conclusiones de la primera publicación	Resultados de la más reciente actualización (15 de enero de 2015) http://goo.gl/yXOu3n	Conclusiones
<p>Se incluyeron ocho ECAs, globalmente de bajo riesgo, que involucraron 24.210 participantes. Las intervenciones para reducir la homocisteína no redujeron el riesgo de infarto del miocardio fatal o no fatal, ictus o muerte por cualquier causa (RR combinado: 1,03, IC 95% 0,94 a 1,13, $I^2 = 0\%$; RR combinado 0,89, IC 95% 0,73 a 1,08, $I^2 = 15\%$); y RR combinado 1.00 (IC 95% 0,92 a 1,09, $I^2 = 0\%$), respectivamente.</p>	<p>Los resultados de las ECAs publicados sugieren que no existen evidencias para apoyar el uso de las intervenciones para reducir la homocisteína para prevenir eventos cardiovasculares.</p>	<p>En esta segunda actualización, no se identificó nuevos ensayos clínicos aleatorizados. Por lo tanto, esta versión incluye 12 ECAs (47.429 participantes). En términos generales, el 75% (912) de los estudios tuvieron baja riesgo de sesgo. Comparadas con el placebo, las intervenciones para reducir los niveles plasmáticos de homocisteína no redujeron significativamente el riesgo de infarto del miocardio (1743/23.590 (7,38%) contra 1247/20.190 (6,17%); RR 1,02 IC 95% 0,95 a 1,10; $I^2 = 0\%$, evidencia de alta calidad), ictus (968/22.348 (4,33%) contra 974/18.957 (5,13%); RR 0,91 IC 95% 0,82 a 1,0; $I^2 = 11\%$, evidencia de alta calidad) o mortalidad por cualquier causa (2784/22.648 (12,29%) contra 2502/19.250 (10,64%); RR 1,01; IC 95% 0,96 a 1,07; $I^2 = 6\%$, evidencia de alta calidad). Las intervenciones para reducir los niveles plasmáticos de homocisteína comparadas con el placebo afectan significativamente los eventos adversos (cáncer) (1558/18.130 (8,59%) contra 1334/14.739 (9,05%); RR 1,06; IC 95% 0,98 a 1,13; $I^2 = 0\%$, evidencia de alta calidad).</p>	<p>Esta segunda actualización no encontró evidencias para sugerir que las intervenciones para reducir los niveles plasmáticos de homocisteína en forma de suplementos de vitaminas B6, B9 o B12, suministradas solas o combinadas, deberían ser suministradas para prevenir eventos cardiovasculares. Así mismo, no existe evidencia que aquellas estén asociadas con un incremento del riesgo de cáncer.</p>

ECAs: ensayos clínicos aleatorizados. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev.2014, Issue 7. Art. No.: CD004344. DOI: 10.1002/14651858.CD004344.pub5.

Resultados de la primera versión (18 de octubre de 2004)	Conclusiones de la primera versión	Resultados de la más reciente actualización (10 de julio de 2014)	Conclusiones
<p>Se identificaron cinco estudios. Cuatro no eran Elegibles y uno es un ensayo clínico aleatorizado en curso.</p>	<p>No se pudo encontrar ninguna evidencia de ensayos controlados aleatorizados que evaluaran los tratamientos para la necrosis avascular en personas con enfermedad de células falciformes. Se esperan los resultados de un ensayo clínico en curso para evaluar los beneficios y los riesgos de un abordaje quirúrgico en comparación con un enfoque no quirúrgico para mejorar la supervivencia y calidad de vida para las personas con necrosis avascular ósea relacionada con enfermedad por células falciformes.</p>	<p>Un ensayo (46 participantes) fue elegible para la inclusión. Después de la aleatorización, ocho participantes se retiraron, debido –principalmente- a que se negaron a participar en el estudio. Se analizaron los datos de 38 participantes. Después de un seguimiento promedio de tres años, la combinación de descompresión del núcleo de cadera y fisioterapia (terapia experimental) no mostró evidencia de beneficio clínico en comparación con fisioterapia (una mejora de 18,1 puntos para los tratados con la terapia de intervención versus una mejora de 15,7 con el tratamiento de control). No hubo diferencia estadística significativa entre los grupos en cuanto a complicaciones mayores (dolor en la cadera, el riesgo relativo (RR) 0,95 (intervalo de confianza (IC) de 95 % 0,56 a 1,60; las crisis vaso-oclusivas, RR 1,14 (IC del 95 % 0,72 a 1,80; muy baja calidad de la evidencia), y el síndrome torácico agudo, RR 1,06 (IC del 95 %: 0,44 a 2,56;. muy baja calidad de la evidencia)) Este ensayo no reportó resultados sobre la mortalidad o la calidad de vida.</p>	<p>No se encontraron evidencias de que la adición de descompresión del núcleo de la cadera a fisioterapia, comparada con fisioterapia única, logre mejoría clínica en las personas con necrosis avascular ósea por enfermedad de células falciformes. Sin embargo, esta conclusión se basa en un ensayo con altas tasa de deserción. Además, se requiere ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el papel de la descompresión del núcleo de la cadera para esta condición clínica. Los desenlaces deberían ser subjetivos (la calidad de vida y el dolor) y objetivos (por ejemplo, mortalidad, supervivencia, longevidad de la cadera). Un factor clave para potenciales ensayos es la disponibilidad de los participantes para asegurar una adecuada potencia estadística.</p>

Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.

Resultados primera publicación (15 de noviembre de 2006)	Conclusiones primera publicación	Actualización más reciente 14 de febrero de 2012	Conclusiones
<p>Se incluyó un ensayo con 242 pacientes adultos. En este estudio, la administración del Factor VII activado humano recombinante no redujo el riesgo de muerte (mortalidad dentro de los cinco días (RR 1,75; intervalo de confianza del 95% (IC) 0,53 a 5,82), y la mortalidad dentro de los 42 días (RR 1,45, IC del 95% 0,70 a 3,00)).</p>	<p>No se encontraron evidencias de que el Factor VII activado humano recombinante reduce el riesgo de muerte en pacientes con enfermedad hepática y hemorragia digestiva superior. Sin embargo, esta conclusión está basada en un ensayo clínico aleatorizado. Son necesarios más ensayos clínicos aleatorios con bajo riesgo de sesgo para determinar el papel de Factor VII activado humano recombinante en la práctica clínica.</p>	<p>Se incluyeron dos ensayos con 493 participantes asignados al azar con diferentes puntuaciones de Child-Pugh. Los ensayos tuvieron un bajo riesgo de sesgo. La administración rHuFVIIa no redujo el riesgo de mortalidad dentro de los cinco días (21/288 (7,3%) frente a 15/205 (7,3%); riesgo relativo (RR) 0,88; intervalo de confianza del 95% (IC) 0,48 a 1,64; $I^2 = 49\%$) y dentro de los 42 días (5/286 (1,7%) versus 36/205 (17,6%); RR 1,01; IC del 95%: 0,55 a 1,87; $I^2 = 55\%$) en comparación con placebo. El análisis secuencial de los ensayos demostró que existen evidencias suficientes para excluir que rHuFVIIa disminuye la mortalidad en un 80%, pero no hay evidencias suficientes para excluir los efectos más pequeños. El rHuFVIIa no aumentó el riesgo de eventos adversos por número de pacientes (218/297 (74%) y 164/210 (78%); RR 0,94, 95% IC 0,84-1,04, $I^2 = 1\%$), los eventos adversos graves por eventos adversos reportados (164/590 (28%) frente a 123/443 (28%); RR 0,91; IC del 95%: 0,75 a 1,11; $I^2 = 0\%$), y los eventos adversos tromboembólicos (16/297 (5,4%) frente a 14/210 (6,7%); RR 0,80; IC del 95%: 0,40 a 1,60, $I^2 = 0\%$) en comparación con el placebo.</p>	<p>No se encontraron evidencias para apoyar o rechazar la administración de rHuFVIIa para los pacientes con enfermedad hepática y hemorragia digestiva alta. Se necesitan ensayos clínicos aleatorios adicionales con suficiente potencia para evaluar el papel apropiado de rHuFVIIa en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta en pacientes con enfermedad hepática. Aunque los resultados se basan en ensayos con bajo riesgo de sesgo; no se puede excluir la posibilidad de que la intervención tenga algún efecto beneficioso o perjudicial, dado el bajo tamaño de la muestra en los estudios incluidos. Se necesitan más ensayos con bajo riesgo de sesgo para hacer conclusiones más confiables acerca de los efectos de la intervención.</p>

Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.

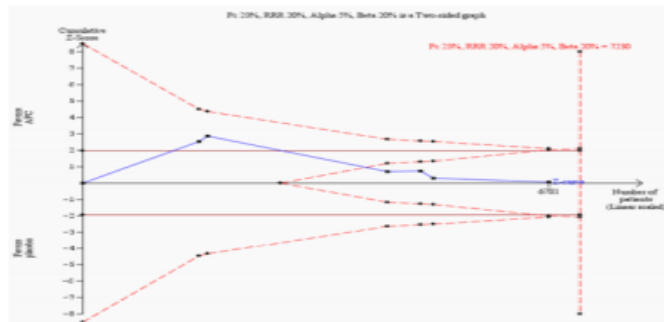
Resultados de la primera publicación (18 de julio de 2007)	Conclusiones de la primera publicación	Actualización más reciente (2 de noviembre de 2012)	Conclusiones
<p>Se incluyeron cuatro estudios con 4911 participantes (4434 adultos y 477 pacientes pediátricos). Para la mortalidad a 28 días, APC no redujo el riesgo de muerte en los participantes adultos con sepsis grave (RR 0,92; intervalo de confianza del 95% (IC) 0,72 a 1,18; P = 0,50; I² = 72%). La eficacia de la APC no parece estar asociada con el grado de gravedad de la sepsis (dos estudios): para APACHE II con un puntaje de menos de 25, el RR fue 1,04 (IC del 95% 0,89 a 1,21; p = 0,70), en participantes con APACHE II con puntaje ≥ 25 o más el RR fue 0,90 (IC del 95%: 0,54 a 1,49; P = 0,68). El uso de APC estuvo, sin embargo, asociado con un mayor riesgo de hemorragia (RR 1,48 (IC del 95%: 1,07 a 2,06; P = 0,02; I² = 8%) Dos estudios fueron interrumpidos precozmente porque había pocas posibilidades de alcanzar el objetivo de eficacia antes de la finalización del estudio.</p>	<p>Esta revisión sugiere que la APC no debe utilizarse en la sepsis con una puntuación APACHE II de menos de 25 o, en pacientes pediátricos. Hay evidencia con un muy débil apoyo para que la APC se utilizada en pacientes con sepsis severa y alto riesgo de muerte. Como resultado de ello, los responsables de políticas, los médicos y los académicos deben ser cautelosos al promover el uso de APC en los pacientes con sepsis grave y una puntuación APACHE II de 25 o mayor. Existe necesidad de ECA adicionales para responder con certeza cuál es el papel de la APC en los pacientes con sepsis grave y una puntuación APACHE II de al menos 25. Esos ECAa deben ser diseñados y realizadas por organizaciones sin fines de lucro.</p>	<p>Se identificó un nuevo ensayo clínico aleatorizado en esta actualización que incluye seis ensayos clínicos aleatorios con 6781 participantes en total, cinco ensayos clínicos aleatorios en adultos (N = 6307) y un ensayo clínico aleatorizado en participantes pediátricos (N = 474). Todos los ensayos tuvieron alto riesgo de sesgo y fueron patrocinados por la industria farmacéutica. La APC en comparación con el placebo no afectó significativamente la mortalidad por cualquier causa, a los 28 días, en comparación con el placebo (780/3435 (22,7%) frente a 67/3346 (22,9%); RR 1,00; intervalo de confianza del 95% (IC) 0,86 a 1,16; I² = 56%). La APC no afectó significativamente la mortalidad hospitalaria (393/1767 (22,2%) frente a 379/1710 (22,1%); RR 1,01; IC del 95%: 0,87 a 1,16; I² = 20%). La APC se asoció con un mayor riesgo de hemorragia grave (113/3424 (3,3%) frente a 74/3343 (2,2%); RR 1,45; IC del 95%: 1,08 a 1,94; I² = 0%). La APC no afectó significativamente los eventos adversos graves (463/3334 (13,9%) frente a 439/3302 (13,2%); RR 1,04; IC del 95%: 0,92 a 1,18; I² = 0%). El análisis secuencial de los ensayos mostraron que más ensayos no parecen ser necesarios para conclusiones fiables sobre estos resultados.</p>	<p>Esta revisión actualizada no encontró evidencia que sugiere que la APC se debe utilizar para el tratamiento de pacientes con sepsis grave o shock séptico. La APC parece estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. La compañía farmacéutica, Eli Lilly, que manufactura APC ha anunciado la suspensión de todos los ensayos clínicos en curso utilizando este medicamento para el tratamiento de pacientes con sepsis grave o shock séptico. La APC no se debe utilizar para la sepsis o shock séptico fuera de los ensayos clínicos aleatorios.</p>

Anexo 5

**Impacto del Análisis Secuencial de los
Ensayos Clínicos en las Revisiones
Sistemáticas: evidencias**

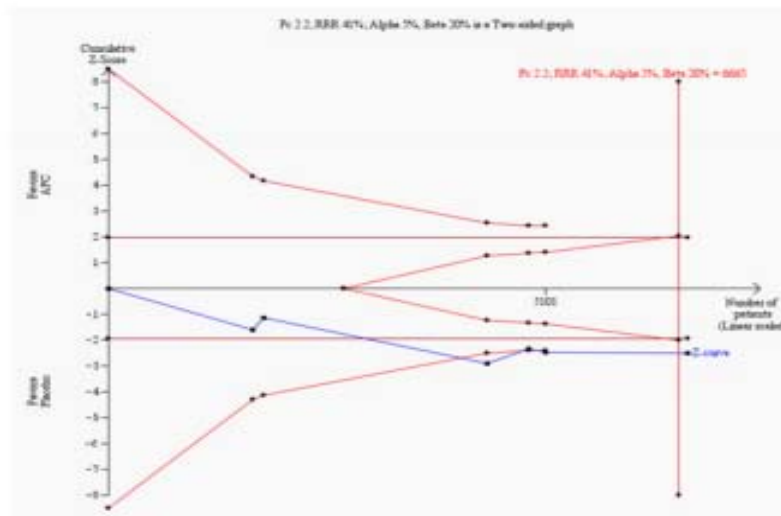
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.

Figure 4. Trial sequential analysis of human recombinant activated protein C (APC) versus placebo on all-cause mortality at 28-days based on the diversity-adjusted required information size (DARIS) of 7230 patients. This DARIS was calculated based upon a proportion of patients dying within 28 days out of 23.3% in the control group; a RRR of 20% in the experimental intervention group; an alpha (α) of 5%; a beta (β) of 20%; and a diversity of 71%. The cumulative Z-curve (blue line) crosses temporally the conventional alpha of 5%, but reverts to insignificant values. The cumulative Z-curve never crosses the trial sequential alpha-spending monitoring boundaries. After the third trial, the cumulative Z-curve crosses the trial sequential beta-spending monitoring boundary, showing that the area of futility has been reached. This suggests that no more trials may be needed for disproving an intervention effect of 20% relative risk reduction. Smaller risk reductions might still require further trials.



Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Cardona AF. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 12. Art. No.: CD004388. DOI: 10.1002/14651858.CD004388.pub6.

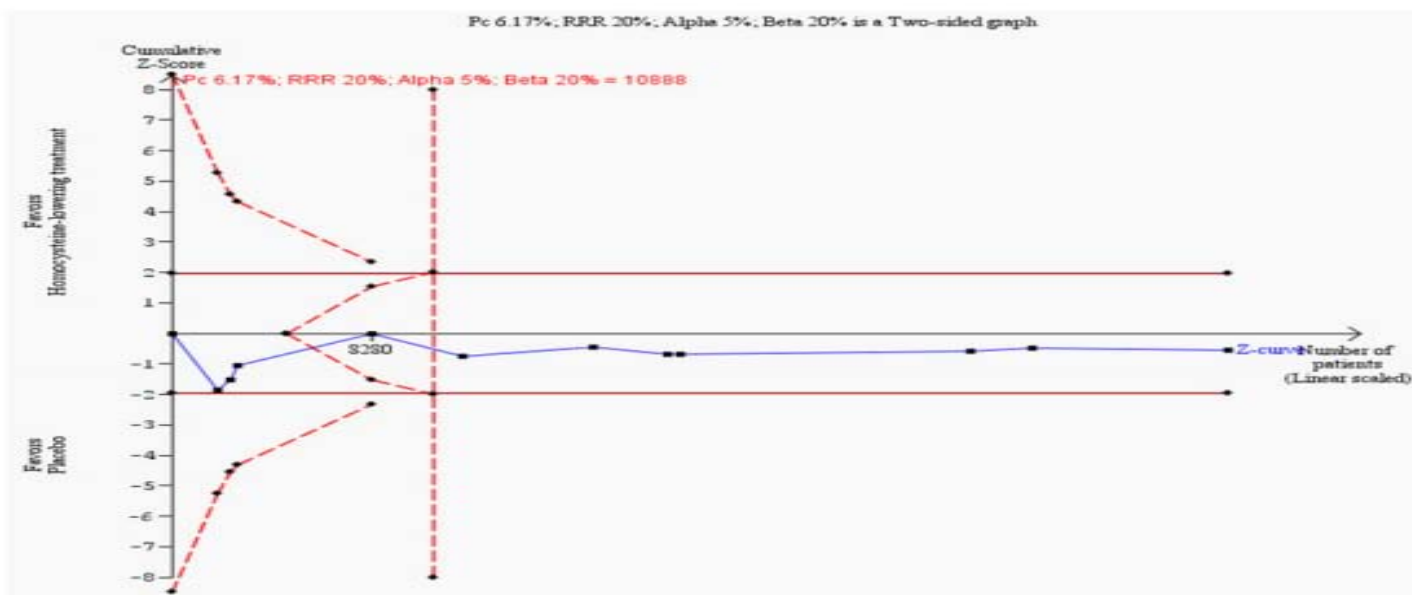
Figure 7. . Trial sequential analysis of human recombinant activated protein C (APC) versus placebo on serious bleeding based on the diversity-adjusted required information size (DARIS) of 6665 patients. This DARIS was calculated based upon a proportion of patients with serious bleeding out of 2.2% in the control group; a RRR of 41% in the experimental intervention group; an alpha (α) of 5%; a beta (β) of 20%; and a diversity of 0%. The cumulative Z-curve (blue line) crossed the lower conventional alpha of 5% and the lower trial sequential alpha-spending monitoring boundaries, showing that we have robust data for significant harm.



Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev.2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.

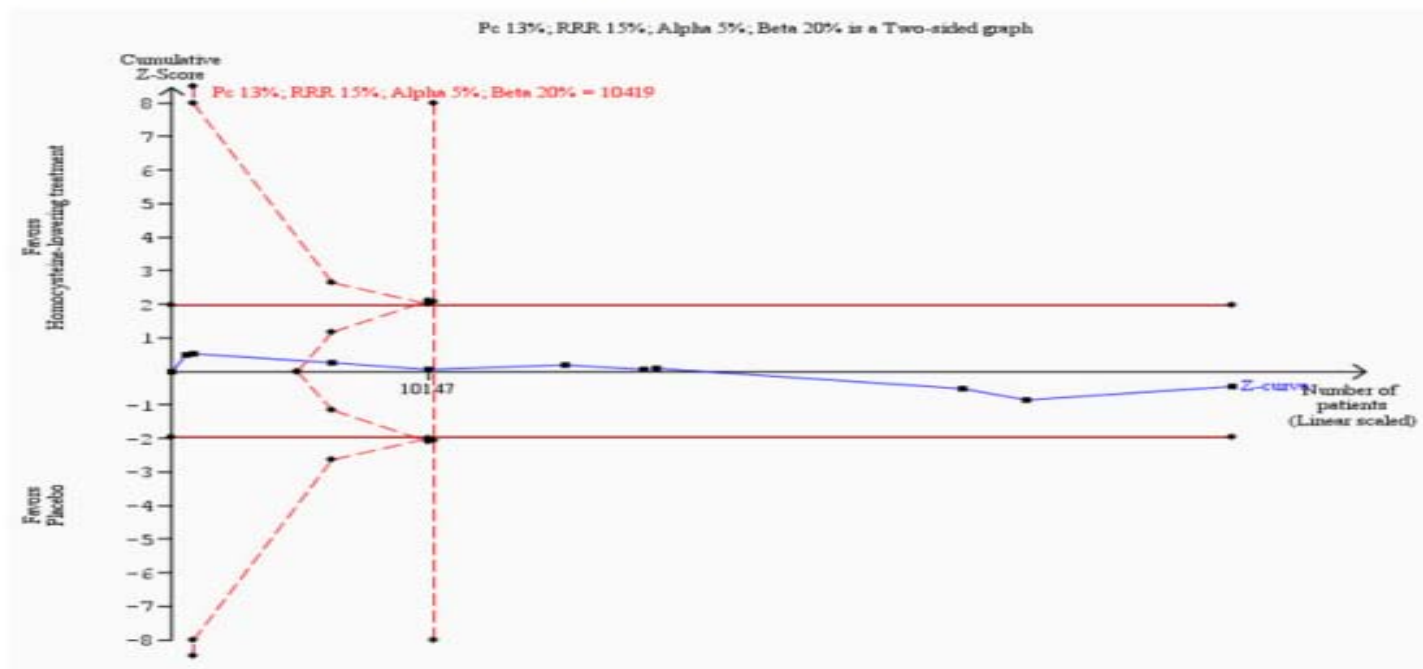
Figure 5. Trial sequential analysis on myocardial infarction in 11 trials investigating homocysteine-lowering interventions versus placebo

Trial sequential analysis of homocysteine-lowering interventions versus placebo on myocardial infarction based on the diversity-adjusted required information size (DARIS) of 10,888 patients. This DARIS was calculated based upon a proportion of patients with myocardial infarction of 6.17% in the control group; a RRR of 20% in the experimental intervention group; an alpha (α) of 5%; a beta (β) of 20%; and a diversity of 0%. The cumulative Z-curve (blue line) does not cross the conventional alpha of 5%. After the fourth trial, the cumulative Z-curve crosses the trial sequential beta-spending monitoring boundary, showing that the area of futility has been reached. This suggests that no more trials may be needed to disprove an intervention effect of 20% relative risk reduction. Smaller risk reductions might still require further trials.



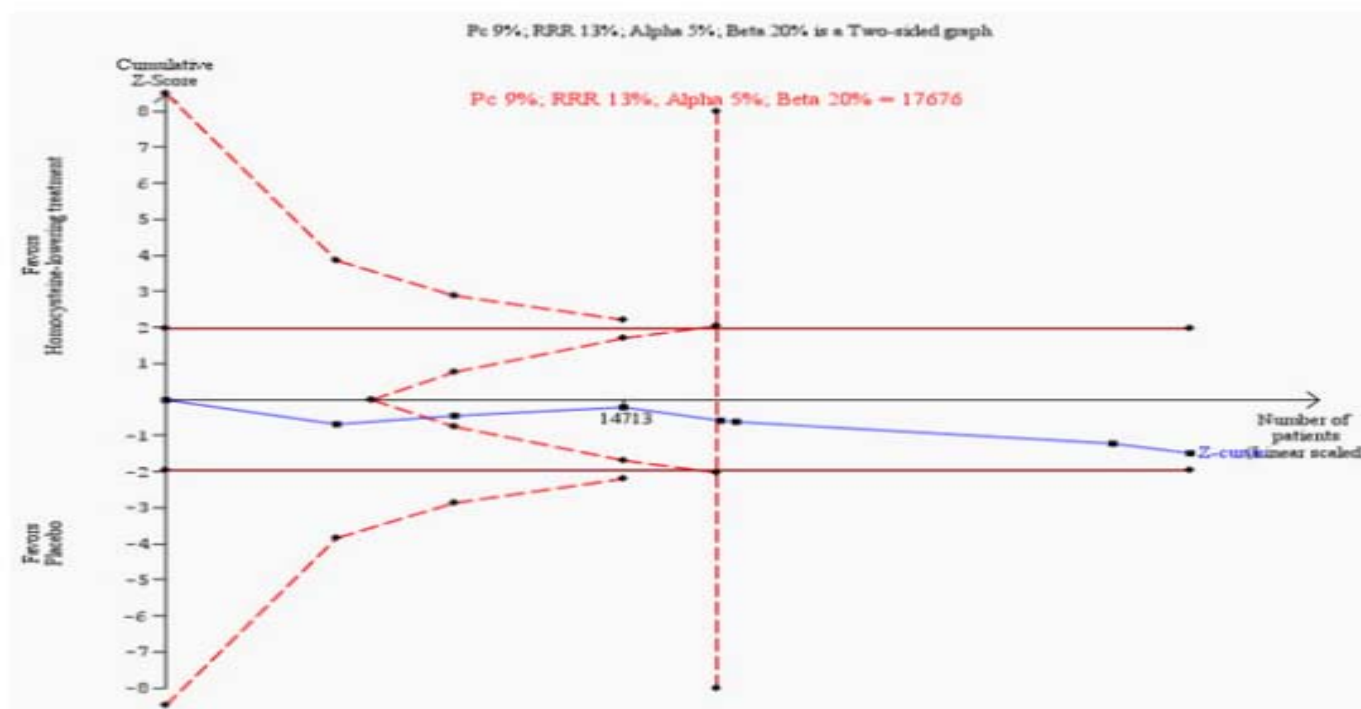
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev.2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.

Figure 9. Trial sequential analysis on death from any cause in 10 trials investigating homocysteine-lowering interventions versus placebo
Trial sequential analysis of homocysteine-lowering interventions versus placebo on death from any cause based on the diversity-adjusted required information size (DARIS) of 10,419 patients. This DARIS was calculated based upon a proportion of death from any cause out of 13% in the control group; a RRR of 15% in the experimental intervention group; an alpha (α) of 5%; a beta (β) of 20%; and a diversity of 16%. After the third trial, the cumulative Z-curve (blue line) crosses the trial sequential beta-spending monitoring boundary, showing that the area of futility has been reached. This suggests that no more trials may be needed to disprove an intervention effect of 15% relative risk reduction. Smaller risk reductions might still require further trials.



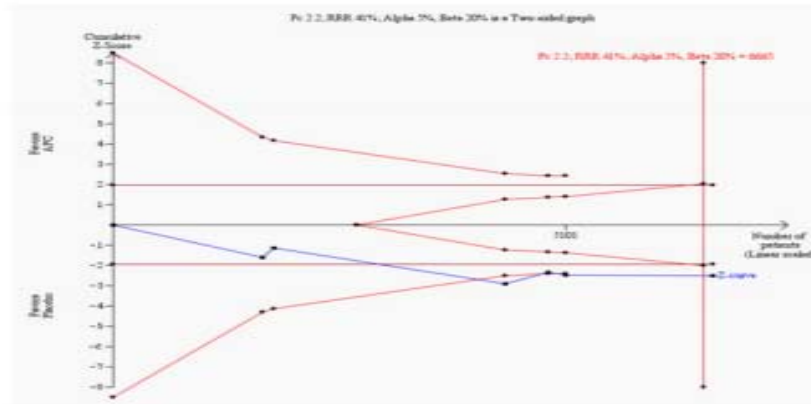
Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev.2015, Issue 1. Art. No.: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.

Figure 11. Trial sequential analysis on adverse events (cancer) in seven trials investigating homocysteine-lowering interventions versus placebo Trial sequential analysis of homocysteine-lowering interventions versus placebo on adverse events (cancer) based on the diversity-adjusted required information size (DARIS) of 17,676 patients. This DARIS was calculated based upon a proportion of patients developing cancer of 9% in the control group; a RRR of 13% in the experimental intervention group; an alpha (α) of 5%; a beta (β) of 20%; and a diversity of 0%. The cumulative Z-curve (blue line) crosses the trials sequential beta-spending monitoring boundary, showing that the area of futility has been reached. This suggests that no more trials are needed to disprove an intervention effect of 13% relative risk reduction.



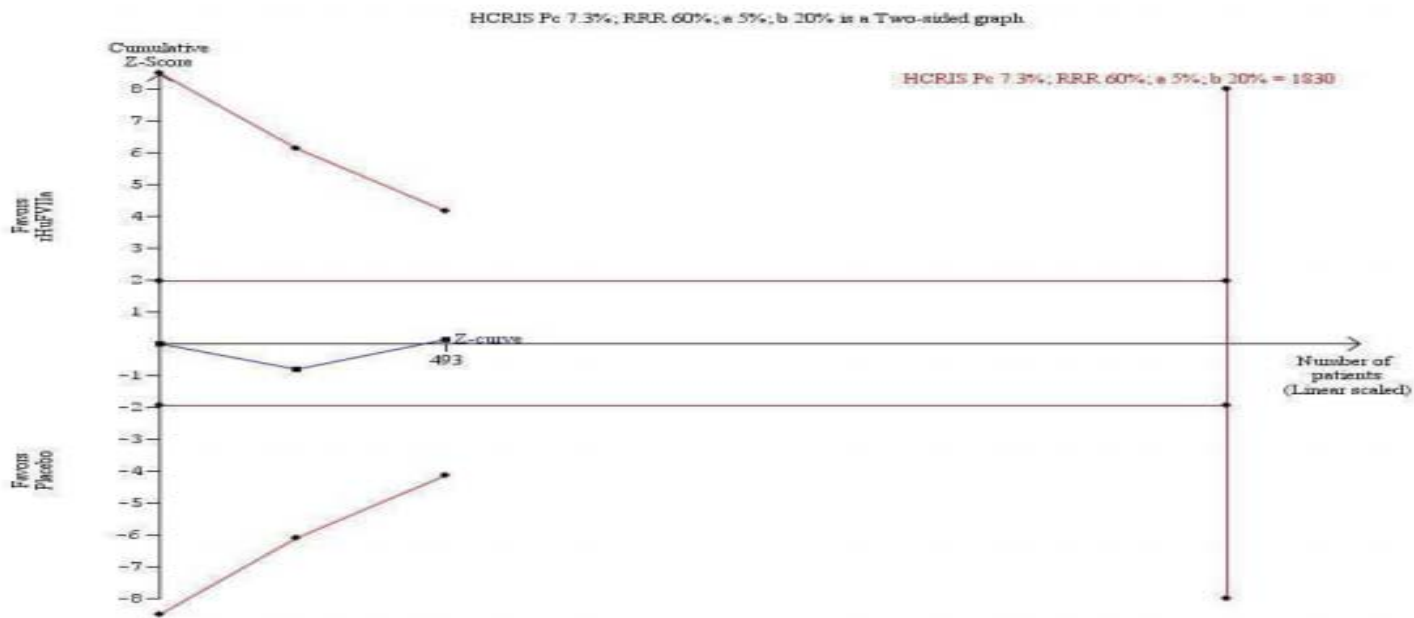
Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.

Figure 7. . Trial sequential analysis of human recombinant activated protein C (APC) versus placebo on serious bleeding based on the diversity-adjusted required information size (DARIS) of 6665 patients. This DARIS was calculated based upon a proportion of patients with serious bleeding out of 2.2% in the control group; a RRR of 41% in the experimental intervention group; an alpha (α) of 5%; a beta (β) of 20%; and a diversity of 0%. The cumulative Z-curve (blue line) crossed the lower conventional alpha of 5% and the lower trial sequential alpha-spending monitoring boundaries, showing that we have robust data for significant harm.



Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.

Figure 4. The heterogeneity-corrected required information size (HCRIS) of 1830 patients has been calculated based upon a proportion of patients dying within five days of 7.3% in the control group; a relative risk reduction of 60% in the experimental intervention group; an alpha (α) of 5%; a beta (β) of 20%; and a diversity of 57%. The cumulative Z score does not reach the futility area (which is not even drawn by the program), demonstrating that if you want to introduce rHuFVIIa on the market with such an intervention effect, then further randomised trials are needed.



Martí-Carvajal AJ, Karakitsiou DE, Salanti G. Human recombinant activated factor VII for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. Cochrane Database Syst Rev.2012, Issue 3. Art. No.: CD004887. DOI: 10.1002/14651858.CD004887.pub3.

Figure 7. The heterogeneity-corrected required information size (HCRIS) of 889 patients has been calculated based upon a proportion of patients dying within five days of 7.3% in the control group; a RRR of 80% in the experimental intervention group; an alpha (α) of 5%; a beta (β) of 20%; and a diversity of 57%. The cumulative Z score reaches the futility area (the two outward bending red curves), demonstrating that if you only want to introduce rHuFVIIa on the market with such large effect, then there is no need to conduct further trials.

