

Ensayos Clínicos Aleatorios y a Larga Escala en Medicina Cardiovascular Perioperatoria: una Propuesta para Delineamiento, Conducción y Gestión Eficiente

Otávio Berwanger¹, Erica Aranha Suzumura¹, PJ Devereaux²

Instituto de Ensino e Pesquisa / Hospital do Coração - IEP/HCor¹, São Paulo, SP; Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University², Hamilton, ON - Canada

Resumen

El número de pacientes sometidos a cirugías no-cardíacas está aumentando en todo el mundo. A fin de impartir una asistencia eficiente a los pacientes durante la cirugía, necesitamos mejorar nuestro conocimiento sobre como evitar eventos cardiovasculares perioperatorios mayores durante la cirugía no-cardíaca. Para alcanzar este objetivo, es necesario realizar ensayos clínicos aleatorios que pueden proveer resultados conclusivos y confiables en este campo. Esta revisión narrativa describe una propuesta para el delineamiento, la conducción y la gestión de ensayos clínicos aleatorios y a larga escala en medicina cardiovascular perioperatoria.

Introducción

En las últimas décadas, la cirugía no-cardíaca ha hecho considerables progresos con relación al tratamiento de enfermedades y en la mejora de la calidad de vida del paciente^{1,2}. Como resultado, se estima que, en todo el mundo, 100 millones de adultos se sometan a la cirugía no-cardíaca, necesitando internación hospitalaria³. La cirugía no-cardíaca está asociada a significativa morbilidad y mortalidad cardíacas y sus consecuentes costes². Actualmente, poco se sabe sobre como prevenir grandes eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a cirugías. La identificación de cuales intervenciones tienen mejor relación riesgo-beneficio en pacientes sometidos a cirugía no-cardíaca, exigirá conocimientos confiables derivados de ensayos clínicos aleatorios (ECAs) y a larga escala.

En esta revisión narrativa, discutimos algunos conceptos relacionados a ECAs a larga escala en medicina cardiovascular perioperatoria, incluyendo aspectos fundamentales de delineamiento y gestión de estudio.

Palabras clave

Cuidados perioperatorios, ensayos clínicos aleatorios, diseño de investigación epidemiológica, cirugía.

Correspondencia: Erica Aranha Suzumura •

Rua Abílio Soares, 250 - 12º andar - Paraíso - 04005-000, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: esuzumura@hcor.com.br

Artículo recibo el 17/10/07; revisado recibido el 30/11/07;

aceptado el 10/12/07.

Delineamiento del estudio

El rol complementario entre revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorios

Revisiones sistemáticas con metaanálisis son estudios cuyos “participantes” son relatos de investigaciones originales publicadas. Las revisiones sistemáticas tienen criterios de inclusión explícitos, amplias búsquedas en la literatura, y extracción de datos sin sesgo. Los metaanálisis utilizan métodos estadísticos avanzados para combinar resultados de estudios⁴. Antes de delinear el protocolo de un ECA a larga escala, la conducción (o análisis crítico, si disponible) de una revisión sistemática puede ofrecer una visión general del estado actual del conocimiento, tasas de evento, y una estimativa de los efectos de los tratamientos disponibles. Además de ello, métodos formales para determinar si las evidencias actuales son confiables y conclusivas están disponibles, y ellos pueden ayudar a determinar si hay necesidad de realizar un ECA a larga escala^{4,5}.

Calidad del estudio

El avance fundamental que convirtió los estudios en más confiables fue la aleatorización adecuada⁶. El principal objetivo de la aleatorización es asegurar que factores pronósticos conocidos y desconocidos relacionados a los resultados estén bien balanceados entre los grupos de tratamiento. Si se alcanza este objetivo, los clínicos pueden atribuir cualquier diferencia en el resultado (desde que haya sido cuantificado sin sesgo) a la intervención. Otro aspecto crucial de la calidad del estudio es la ocultación de la lista de asignación, lo que significa que los individuos que incluyen a los pacientes desconocen a que grupo de tratamiento se asignará el próximo paciente. El conocimiento previo de la próxima asignación de tratamiento puede afectar la decisión de incluir al paciente y entonces, los pacientes asignados a un grupo de tratamiento pueden diferir sistemáticamente de aquellos asignados a un otro grupo. De esa forma, es crucial que se implementen estrategias efectivas de ocultación de la lista de asignación, tales como aleatorización central (a través de sistemas automatizados telefónicos o con base en la Internet) o paquetes codificados de medicamentos preparados por una farmacia independiente⁷. Ocultar la asignación es distinto del cegamiento. En ECAs, el término “cegamiento”, se refiere a no dar a conocer a los participantes del estudio, a los profesionales de salud, a los profesionales recolectores de datos, a los evaluadores de desenlaces o analistas de datos, sobre el tratamiento que se determina para cada grupo, a fin de asegurar que ellos no se

influencien por dicho conocimiento.

En oposición al cegamiento, es posible ocultar la asignación en todo estudio aleatorio, aun en estudios que comparan cirugía con tratamiento medicamentoso. En contraste, el cegamiento se refiere al que ocurre tras la aleatorización, no es posible en todos los estudios y procura reducir entre grupos el empleo diferencial de cointervenciones efectivas, de relato de eventos e incentivo durante el desempeño de pruebas y evaluación de resultados^{6,8,9}.

Aun en un ensayo clínico aleatorio ciego y con ocultación de la lista de asignación, se puede introducir un sesgo a través de la exclusión postasignación de ciertos pacientes (tales como aquellos con no-adherencia al tratamiento), especialmente si el pronóstico de los pacientes excluidos de un grupo de tratamiento difiere de aquel de los pacientes excluidos de otro. A fin de mantener los grupos con pronósticos similares durante el estudio, el principio de "intención de tratar" (es decir, se analizan a todos los pacientes en los grupos en los que se les asignaron inicialmente) debería guiar todos los análisis^{6,8,9}.

Otra consideración metodológica importante es si se debe interrumpir el estudio en razón del grande e inesperado efecto del tratamiento basado en pocos eventos. Estudios sugieren que hay un riesgo substancial que dichos estudios superestiman el efecto del tratamiento o puedan sugerir un efecto cuando, de hecho, no hay efecto. De esa forma, estudiosos y lectores de ECAs deben estar atentos a pruebas interrumpidas precozmente que presentan beneficios con pocos eventos¹⁰.

Diversas publicaciones han proveído evidencias empíricas del impacto potencial de dominios de calidad metodológica, dichas como la ocultación de la lista de asignación, el cegamiento, el análisis por intención de tratar y estudios interrumpidos precozmente debido a efecto benéfico en los resultados de ECAs^{5,6,8-11}.

¿Cuáles intervenciones se deben probar?

La cirugía es como una prueba de estrés cardiovascular, debido a diversos factores tales como trauma quirúrgico, anestesia y analgesia, intubación y extubación, dolor, hipotermia, sangrado, anemia y ayuno¹²⁻¹⁵. Esos factores pueden dar inicio a estados inflamatorios, hipercoagulantes, de estrés y de hipoxia, los que están asociados con aumentos perioperatorios en niveles de troponina y trombosis arterial, que finalmente resultan en infarto de miocardio (IM) y mortalidad¹⁶⁻¹⁹.

Esos múltiples estados y factores desencadenantes favorecen una variedad de intervenciones profilácticas potenciales, tales como betabloqueantes, ácido acetilsalicílico (AAS), bloqueantes de canal de calcio, bloqueantes alfa-adrenergicos, agonistas alfa-adrenergicos y estatinas^{2,20-23}. Intervenciones no-farmacológicas, tales como control adecuado de temperatura, optimización de niveles de hemoglobina, tipo de anestesia y control riguroso de niveles de glucosa en la sangre son blancos en potencial de intervenciones profilácticas^{13-15,24}. Actualmente, las evidencias disponibles de revisiones sistemáticas y ECAs no son adecuadas en términos de validez y tamaño para corroborar el empleo rutinario de cualquier de esas intervenciones cuando de la cirugía no-cardíaca²³. Así, esas intervenciones requieren prueba controlada por placebo o, en caso de tratamiento no-farmacológico, prueba controlada por manejo usual.

¿Cuáles desenlaces se deben determinar?

Los estudios deben enfocar desenlaces importantes para los pacientes^{25,26}. Los estudios deben siempre determinar todas las causas de mortalidad. Eventos cardiovasculares mayores no-fatales, tales como IM, ACV y parada cardíaca también son relevantes. El seguimiento se debería llevar a cabo por al menos 30 días postoperatorios y quizá por más tiempo (por ej., 6-12 meses)²¹. Actualmente, no hay criterios diagnósticos estándares para la mayoría de esos eventos en pacientes sometidos a cirugía no-cardíaca. Los criterios propuestos por *Devereaux para los Investigadores del Estudio POISE*^{2,21} están presentados en la Tabla 1 y pueden servir como una guía útil para futuros estudios en medicina perioperatorios. Una ventaja potencial de utilizar definiciones de resultados similares en estudios diferentes es ayudar a combinar sus resultados en futuras revisiones sistemáticas con metaanálisis de ECAs⁵.

El uso de desenlaces compuestos aumentará el poder estadístico, pero los investigadores deben certificarse que los eventos representen de forma semejante resultados importantes para los pacientes. Algunas veces los componentes de desenlaces compuestos forman parte de un mismo mecanismo patogénico (por ej., mortalidad cardiovascular, o IM no-fatal o ACV no-fatal). E otros ECAs, los componentes individuales del desenlace compuesto pueden combinar eficacia y medidas de seguridad (por ej. tromboembolismo venoso o hemorragia importante)²⁵. De manera ideal, un comité "ciego" para la adjudicación del evento debería evaluar los eventos, especialmente en un estudio cuyos participantes, profesionales de salud o recolectores de datos no fueron ciegos. Los análisis estadísticos deberían utilizar las decisiones de los adjudicadores de desenlaces con respecto a la presencia de eventos²⁶.

Evaluación confiable de efectos moderados de tratamiento

Aunque existan algunos pocos ejemplos admirables de tratamientos de enfermedades, que funcionan realmente bien (por ejemplo, la eficacia de la penicilina, la terapia con warfarina en la fibrilación atrial), la mayoría de los efectos muy amplios reportados se revelan erróneos²⁷. Para enfermedades severas más habituales, todo que los médicos pueden realísticamente esperar son efectos de tratamientos moderados (por ej., reducción de riesgo relativo entre el 15% y 30%). Una razón central para tal hecho es que la mayoría de las enfermedades es de etiología multifactorial. De ese modo, aun cuando una intervención efectivamente bloquea uno o más mecanismos patogénicos, habrá un número remanente de mecanismos patogénicos no-afectados; así, grandes efectos de tratamiento son improbables^{11,28}. Para un problema médico común y potencialmente fatal, si un sencillo, no-tóxico y ampliamente factible tratamiento resultar confiable en la reducción de eventos importantes para el paciente, aun moderadamente, el beneficio potencial en la población mundial sería substancial (decenas de miles de grandes eventos evitados o postergados a cada año)¹¹.

La única forma de estudiar dichos efectos moderados de tratamiento de forma confiable es obtener grandes cantidades de información (las cuales, en general, exigen un gran número de pacientes y, especialmente, un gran número de eventos). Por ejemplo, aun teniendo en cuenta un alta tasa de eventos

Artículo de Revisión

Tabla 1 – Criterios para diagnóstico de eventos cardiovasculares perioperatorios mayores, de acuerdo con Devereaux para los Investigadores del Estudio POISE (Adaptado de las referencias 2, 21)

El diagnóstico de IM perioperatorio requiere cualquier uno de los siguientes criterios:

- **Criterio 1:** Una elevación típica en los niveles de troponina o una disminución típica de niveles elevados de troponina detectados en su pico tras la cirugía en un paciente sin una explicación alternativa documentada para un nivel elevado de troponina (por ej., embolismo pulmonar); o una elevación y disminución rápidas de CK-MB solamente si la medición de troponina no estuviera disponible.* Ese criterio requiere que uno de los siguientes criterios también exista:
 - Señales o síntomas isquémicos (por ej., sensación de incómodo en el tórax, brazo o mandíbula, falta de aire, edema pulmonar)
 - Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG
 - Alteraciones en el ECG indicativas de isquemia
 - Intervención arterio coronaria
 - Nueva o presumiblemente nueva anomalía en el movimiento de la pared en la ecocardiografía, o nuevo o presumiblemente nuevo defecto en la imagen por radioisótopo.
- **Criterio 2:** Hallazgos patológicos de IM agudo o cicatrizado.
- **Criterio 3:** Desarrollo de nuevas ondas Q patológicas en el ECG si los niveles de troponina no se obtienen o si se los obtienen en momentos que podrían tener fallado en detectar el evento clínico.

Muerte cardiovascular: se la define como cualquier muerte con una causa cardiovascular e incluye las muertes que se siguen a procedimientos cardiovasculares (por ej., angioplastia coronaria transluminal percutánea), parada cardíaca, IM, émbolo pulmonar, AVC, hemorragia, o muertes por causa de desconocidas.

Muerte no cardiovascular: se define como la muerte causada por un evento no cardiovascular claramente documentado (por ej., trauma, infección, malignidad).

Parada cardíaca: se define como una resucitación bien sucedida de una fibrilación ventricular presumida o documentada o taquicardia ventricular sostenida o asístole.

ACV: se define como la presencia de un nuevo déficit neurológico focal considerado como de origen vascular, con señales y síntomas que duran más de 24 horas. Es fuertemente recomendado (pero no exigido) que se ejecute un procedimiento de imagen tal como TC o RM. Se clasificará el ACV posteriormente como isquémico, hemorrágico o incierto.

*Nota: CK-MB - Creatina Quinasa Fracción MB, ECG - electrocardiograma, TC - tomografía computarizada, RM - resonancia magnética; *Debido al hecho de la CK-MB ser menos sensible y menos específica en el periodo perioperatorio, cuando comparada a otros periodos y comparada con los niveles de troponina, ella debe utilizarse como propósito diagnóstico solamente cuando los niveles de troponina no estuvieren disponibles.*

cardiovasculares perioperatorios del 10%, los estudios necesitan al menos 350 y, idealmente, 650 eventos para demostrar de manera convincente una reducción de riesgo relativo del 25% (Tabla 2)²⁹.

Estrategias para alcanzar un gran número de pacientes y eventos

Criterios de inclusión, fáciles y flexibles

Los investigadores pueden maximizar las tasas de eventos a través de la inclusión selectiva de individuos con riesgo

moderado y alto. Ejemplos de individuos de alto riesgo son: pacientes con una o más manifestaciones de enfermedad aterotrombótica (enfermedad cardíaca coronaria, ACV isquémico, enfermedad arterial periférica), pacientes adultos mayores con múltiples factores de riesgo cardiovascular, y cirujías de emergencia. A fin de asegurar tasas de reclutamiento factibles, rápidas y altas, son necesarios criterios de entrada amplios y sencillos, semejantes a la práctica clínica diaria²⁷. Los investigadores pueden reclutar esos pacientes mediante múltiples mecanismos, incluyendo clínicas de evaluación preoperatoria, clínicas cardiológicas, ambulatorios de medicina interna, atención de urgencia/emergencia y hospitales (sectores médico y quirúrgico).

Recolección de datos

Para volver el reclutamiento a larga escala factible, los investigadores deben organizar los procedimientos de modo a imponer un mínimo de trabajo extra a los clínicos participantes, además de aquel relacionado al tratamiento de sus pacientes. Los formularios de presentación de caso clínico (FCCs) deben ser concisos, incluyendo solamente variables que sean realmente relevantes a la práctica clínica y vital a la gestión del estudio. Ejemplos de datos esenciales son la identificación del centro participante, identificación de los pacientes (y como mantener contacto con ellos), confirmación de criterios de elegibilidad, variables-clave basales y intervenciones concomitantes que puedan influenciar en los resultados, eventos del estudio y en la adherencia. Relatos de efectos adversos también deberían limitarse a cuestiones críticas (sangrado mayor en el caso de AAS, edema pulmonar, hipotensión y bradicardia que necesiten tratamiento en el caso de betabloqueantes, etc.)¹¹.

Conducción y gestión del estudio

La coordinación del proyecto (centro de coordinación)

En un gran estudio multicéntrico, la coordinación del proyecto es primariamente responsable del desarrollo del protocolo de estudio, el manual de operaciones del estudio, los formularios de recolección de datos, la organización de logística del estudio, el desarrollo del esquema de aleatorización, el banco de datos del estudio, las verificaciones de consistencia interna de datos, análisis de datos, coordinación de los centros de estudio, emisión regular de boletines informativos, y lidiar con dudas y cuestiones que puedan surgir en hospitales participantes individuales. Como observado por Chen et al.¹¹, la coordinación del proyecto debe

Tabla 2 – Estimación de la muestra y número de eventos para detectar con precisión una disminución del 25% del riesgo relativo, considerando una tasa de eventos del 10% en el grupo-control y un alfa de dos colas del 5%. (Adaptado de Yusuf et al²⁹)

Número de Eventos	Número de Pacientes	Poder estadístico
0-50	< 500	10%
50-150	1.000	10-30%
150-300	3.000	30-70%
350-650	6.000	70-90%
> 650	10.000	>90%

ser fácil de contactar, amigable, servicial, informada, confiable y eficiente. El equipo del estudio que trabaja en la coordinación del proyecto generalmente es compuesto por los investigadores principales, los gerentes del proyecto, los estadísticos del proyecto, los administradores de datos y secretarios, los farmacéuticos y a veces, un programador del estudio^{7,11,30}.

Centros colaboradores potenciales

Para volver un estudio a larga escala factible, es necesaria una red de investigadores y sitios de investigación. Centros colaborativos pueden ser identificados de diversas formas, incluyendo desde estudios previos, contactos personales de los investigadores principales, encuentros científicos, hasta directorios de hospitales regionales⁷. Los investigadores pueden ser originarios de diferentes áreas médicas, tales como cardiología, clínica médica, cirugía (diferentes especialidades) y anestesiología.

Si el delineamiento del estudio resultar sencillo y la recolección de datos perfeccionada, los centros de estudio deben incluir no solamente hospitales universitarios o especializados, sino también muchos hospitales generales relativamente no-especializados o no-universitarios.

Mientras que, en hospitales universitarios, los expertos tienen una mayor probabilidad de tener sus propias agendas de investigaciones o de estar implicados en otros estudios semejantes; en los hospitales generales no-especializados ellos pueden no tener otra forma de participar de investigaciones médicas y el hecho de estar involucrados en ensayos clínicos aleatorios y a larga escala, organizados por expertos en el área, es frecuentemente educacional, por lo tanto, ellos son colaboradores bastante efectivos. A menos que el reclutamiento de pacientes se pueda completar rápidamente, en general luego de uno o dos años, el reclutamiento del estudio puede disminuir en algunos centros. Es, por lo tanto, muy importante que se mantenga los colaboradores motivados durante todo el curso del estudio. Se deben preparar boletines informativos regularmente. Esos boletines pueden incluir las tasas de reclutamiento (total, por país y por centro), actualizaciones regulares sobre los procedimientos del estudio y evidencias recientes en el área de medicina cardiovascular perioperatoria. Además, los hospitales que reclutan excepcionalmente bien deberían recibir su reconocimiento de diversas formas¹¹.

Encuentro de los investigadores

Los encuentros de los investigadores pueden reunir potenciales colaboradores para discutir y revisar el protocolo de estudio, responder cuestiones frecuentemente preguntadas y cuestiones prácticas acerca del estudio, y ayudar a aumentar o mantener el reclutamiento. Es sensato organizar encuentros nacionales o regionales en el caso de un gran número de centros ampliamente dispersos. Establecer una conexión entre los encuentros relacionados al estudio y otras conferencias nacionales o simposios especiales donde los colaboradores probablemente estarán presentes es otra forma efectiva, y posiblemente menos onerosa, de promover el encuentro de los colaboradores de forma regular^{7,11}.

Barreras potenciales para la conducción de estudios perioperatorios importantes

La burocratización de la conducción de estudios clínicos ha convertido la ejecución y el coste de grandes e importantes estudios académicos en cuestiones desafiantes⁷. Procesos extensos de monitoria local, por ejemplo, se crearon en respuesta a la rara ocurrencia de fraude. Sin embargo nunca se ha demostrado empíricamente que dichos procesos realmente reduzcan tal ocurrencia o mejoren la confiabilidad y calidad metodológica de los estudios.

De hecho, "estudios con recolección vasta y minuciosa de datos" pueden ser no solamente un desperdicio, sino también pueden interferir al desviar esfuerzos y recursos financieros de aquellos aspectos del estudio que realmente importan, tales como la calidad metodológica, número adecuado de pacientes, y desenlaces importantes para los pacientes.

Un estudio reciente realizado por Eisenstein et al.³¹ simuló dos situaciones sobre grandes estudios clínicos en síndromes coronarios agudos e insuficiencia cardíaca. Los resultados sugirieron que los gastos relatados (incluyendo la gestión y pagos) representaban más del 65% del total de costes para ambos estudios. Al llevar a cabo el análisis de sensibilidad, los autores también concluyeron que el coste total se reduciría en el 40% por la disminución simultánea de páginas de formularios de recolección de datos, visitas de monitoria y pagos locales, pero manteniendo los números de pacientes y locales de estudio. Esos hallazgos sugieren que la forma más eficiente de reducir los costes del estudio y todavía así alcanzar los objetivos científicos del mismo es reducir la complejidad desnesaria de gestión³¹.

Publicación del estudio

El éxito de cualquier estudio depende completamente de la dedicada colaboración y compromiso con el objetivo de un gran número de investigadores y coordinadores de investigación en diversos locales. Por esa razón, el crédito principal por los hallazgos del estudio es debido no a los organizadores del estudio, sino a todos aquellos que colaboraron con el mismo. La publicación final de los resultados principales se debe llevar a cabo en nombre del grupo de colaboradores como un todo¹¹.

Conclusiones y direcciones futuras

Los ECAs actuales son muy pequeños para proveer inferencias sólidas referentes al impacto de las intervenciones perioperatorias en la muerte cardiovascular perioperatoria, infarto de miocardio no-fatal, o parada cardíaca en pacientes con riesgo moderado y alto sometidos a cirugía no-cardíaca.

El primer gran estudio en esta área, el estudio POISE, ofrece la esperanza de que un gran cambio respecto al porte de los estudios ocurra en esa área. Intervenciones que deberían ser probadas usando ese modelo, incluyen, entre otras: AAS, bloqueantes de canal de calcio, agonistas alfa-adrenérgico, estatinas, control de temperatura, tipo de anestesia y control de la hiperglicemia. Esos estudios deben

Artículo de Revisión

incluir procedimientos sencillos con metodología adecuada (ocultación de la lista de asignación, cegamiento y análisis por intención de tratar). Si esos estudios son grandes y los resultados estadísticamente confiables y clínicamente relevantes, ellos pueden influenciar la gestión de millares o quizá hasta millones de futuros pacientes sometidos a cirugía no-cardíaca. Esperamos que los investigadores interesados en la prevención y tratamiento de eventos cardiovasculares perioperatorios mayores encuentren en esa revisión narrativa un estímulo para delinear, conducir y participar de grandes estudios, en esa área de conocimiento tan interesante y en desarrollo.

Referencias

1. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook F, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100: 1043-9.
2. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005; 173 (6): 627-34.
3. Mangano D. Perioperative cardiovascular morbidity: new developments. *Ballieres Clin Anaesthesiol*. 1999; 13 (3): 335-48.
4. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997; 126 (5): 376-80.
5. Moher D, Cook DJ, Jadad AR, Tugwell P, Moher M, Jones A, et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess*. 1999; 3 (12): i-iv,1-98.
6. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001; 323 (7303): 42-6.
7. Warlow C. How to do it: organise a multicentre trial. *BMJ*. 1990; 300: 180-3.
8. Day SJ, Altman DG. Blinding in clinical trials and other studies. *BMJ*. 2000; 321: 504.
9. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*. 2002; 359: 696-700.
10. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005; 294 (17): 2203-9.
11. Chen ZM. Organizing large randomized trials in China: opportunities and challenges. *Drug Inf J*. 1998; 32: 1193S-1200S.
12. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 1993; 79 (3): 435-43.
13. Schug SA, Torrie JJ. Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain*. 1993; 55 (3): 387-91.
14. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia: the Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 1993; 78 (3): 468-76.
15. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993; 21 (6): 860-6.
16. Sametz W, Metzler H, Gries M, Porta S, Sadjak A, Supanz S, et al. Perioperative catecholamine changes in cardiac risk patients. *Eur J Clin Invest*. 1999; 29 (7): 582-7.
17. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med*. 1988; 16 (11): 1117-20.
18. Mahla E, Tiesenhausen K, Rehak P, Fruhwald S, Pustner P, Metzler H. Perioperative myocardial cell injury: the relationship between troponin T and cortisol. *J Clin Anesth*. 2000; 12 (3): 208-12.
19. Dawood MM, Gupta DK, Southern J, Walia A, Atkinson JB, Eagle KA. Pathology of fatal perioperative myocardial infarction: implications regarding pathophysiology and prevention. *Int J Cardiol*. 1996; 57 (1): 37-44.
20. Priebe HJ. Triggers of perioperative myocardial ischaemia and infarction. *Br J Anaesth*. 2004; 93 (1): 9-20.
21. POISE Trial Investigators, Devereaux PJ, Yang H, Guyatt GH, Leslie K, Villar JC. Rationale, design, and organization of the PeriOperative ISchemic Evaluation (POISE) trial: a randomized controlled trial of metoprolol versus placebo in patients undergoing noncardiac surgery. *Am Heart J*. 2006; 152 (2): 223-30.
22. Juul AB, Wetterslev J, Kofoed-Enevoldsen A, Callesen T, Jensen G, Gluud C. Diabetic postoperative mortality and morbidity group. The Diabetic Postoperative Mortality and Morbidity (DIPOM) trial: rationale and design of a multicenter, randomized, placebo-controlled, clinical trial of metoprolol for patients with diabetes mellitus who are undergoing major noncardiac surgery. *Am Heart J*. 2004; 147 (4): 677-83.
23. Flood C, Fleisher LA. Preparation of the cardiac patient for noncardiac surgery. *Am Fam Physician*. 2007; 75 (5): 656-65.
24. Reich DL, Fischer GW. Perioperative interventions to modify risk of morbidity and mortality. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007; 11 (3): 224-30.
25. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med*. 1996; 125 (7): 605-13.
26. Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med*. 1989; 8 (4): 415-25.
27. Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ*. 1998; 317: 1170-1.
28. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335: 827-38.
29. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985; 27 (5): 335-71.
30. Farrell B. Efficient management of randomised controlled trials: nature or nurture. *BMJ*. 1998; 317: 1236-9.
31. Eisenstein EL, Lemons PW 2nd, Tardiff BE, Schulman KA, Jolly MK, Califf RM. Reducing the costs of phase III cardiovascular clinical trials. *Am Heart J*. 2005; 149 (3): 482-8.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.