

TRABAJO ORIGINAL

**BENEFICIO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL CON ACENOCUMAROL EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR CRONICA Y SU IMPORTANCIA EN LA PRACTICA CLINICA**

David Cólica, Gregorio Hernán Wainberg, Andrea Barragán

RESUMEN

**Objetivos:** Analizar la ocurrencia de eventos fatales y no fatales en relación a la anticoagulación oral con acenocumarol (ACO) en pacientes con Fibrilación Auricular (FA). Describir la presencia de complicaciones relacionadas con ACO.

**Diseño:** Estudio Cohorte Prospectivo histórico, por revisión de historias clínicas.

**Lugar:** Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata Argentina.

**Participantes:** Fueron elegibles para el estudio 537 historias clínicas de pacientes con FA, 263 habían recibido ACO (identificados como casos) y 274 sin ACO (identificados como controles). El principal resultado a medir fue la ocurrencia de eventos tromboembólicos fatales y no fatales (Accidente cerebrovascular (ACV), Ataque Isquémico Transitorio (AIT), Embolizaciones Sistémicas).

**Resultados:** **Grupo anticoagulación:** 263 pacientes recibieron ACO por un promedio de 32,8 meses. Dieciséis pacientes (6%) presentaron 18 eventos (4 ACV, 11 AIT y 3 embolizaciones sistémicas). En 42 pacientes (15,9%) se produjeron 46 sangrados menores y 4 sangrados mayores. Se produjeron 18 muertes en el período de estudio, de las cuales una se puede relacionar con la ocurrencia de ACV y una por sangrado. **Grupo control:** de los 274 pacientes de este grupo, 45(16,4%) presentaron 53 eventos(31 ACV, 14 AIT y 8 embolizaciones sistémicas). Se produjeron 55 muertes en este grupo y 9 de esas muertes se relacionaron con la ocurrencia de ACV. **Conclusión:** La ACO con acenocumarol es una medida útil para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con FA.

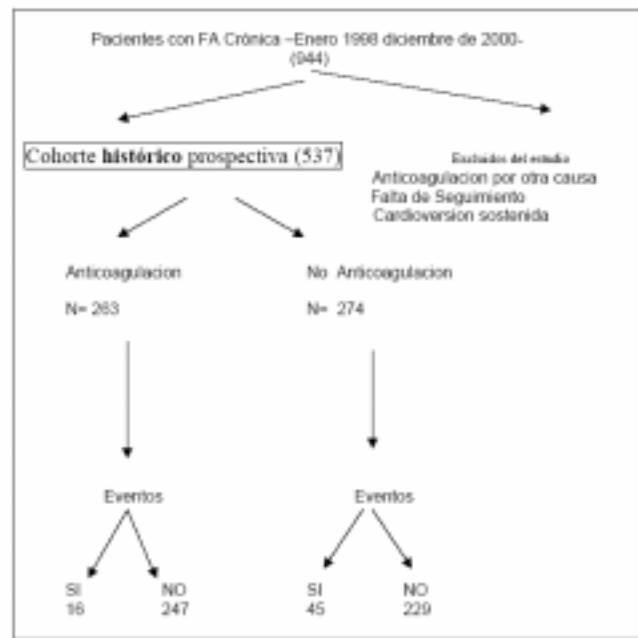
**Palabras clave:** Anticoagulación oral, acenocumarol, fibrilación auricular.

INTRODUCCIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) es la arritmia sostenida más común de encontrar en la práctica clínica, afectando al 5 % de la población mayor de 75 años. Este porcentaje aumenta a un 8,8% entre los 80-89 años.<sup>1</sup>

El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con FA es de alrededor del 5% por año, siendo responsable del 23,5% de los ACV que ocurren entre los 80 y los 89 años<sup>1,4</sup>. Hay evidencia epidemiológica que sugiere que el riesgo aumenta con la edad, HTA o presencia de otra enfermedad cardíaca.

Se ha demostrado que la anticoagulación oral disminuye el riesgo de ACV; diversos estudios publica-



dos han demostrado una reducción del riesgo relativo(RRR) de alrededor del 68%. En prevención primaria, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un ACV es de 37, siendo de 12 para prevención secundaria.

La aspirina reduce un 22% la incidencia de ACV, siendo el NNT de 67 para prevención primaria y de 40 para prevención secundaria<sup>7-11</sup>.

Teniendo en cuenta la evidencia actual, los pacientes menores de 65 años podrían recibir aspirina o bien no ser tratados. Los pacientes entre 65 y 75 años de edad podrían beneficiarse recibiendo aspirina o anticoagulación. Para los pacientes mayores de 75 años o con factores de riesgo para embolia, el tratamiento de elección es la anticoagulación, observándose mayor beneficio manteniendo un INR entre 2 y 3<sup>3,6,12</sup>.

La mayoría de los estudios clínicos randomizados publicados hasta la actualidad, fueron realizados utilizando warfarina como anticoagulante y con poblaciones altamente seleccionadas en cuanto a la presencia de factores de riesgo. Los estudios con criterios de

<sup>1</sup> Ex-residente del Servicio de Medicina Familiar. <sup>2</sup> Ex-Jefe de residentes del Servicio de Medicina Familiar. <sup>3</sup> Coordinadora Docente del Servicio de Medicina Familiar. Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata. Córdoba 4545 (7600) Mar del Plata. E-mail: asbarragan@arnet.com.ar

**Tabla 1.** Características de la población estudiada

CASOS (n=263)	CONTROLES (n=274)	
SEXO MASCULINO	159 (60,2%)	149 (54,6%)
EDAD MEDIA	70,7 años	75,6 años
Causas de FA		
HTA	225 (45,2%)	235 (48,6%)
MIOCARDIOPATIA	120 (24,1%)	139 (28,7%)
C. ISQUEMICA	70 (14,1%)	71 (14,7%)
VALVULOPATIA	69 (13,9%)	36 (7,4%)
FIEBRE REUMATICA	13 (2,6%)	2 (0,4%)
WPW		1 (0,2%)
Fact. Riesgo para embolia	<b>258 (98,1%)</b>	<b>273 (99,6%)</b>
ACV,TIA O Embolizaciones	36 (13,9%)	29 (10,6%)
HTA	225 (87,2%)	235 (86%)
Edad Mayor a 75 años	79 (30,6%)	167 (61,1%)
Disfunción Ventric. Izq.	66 (25,5%)	36 (13,1%)
ICC (*)	71 (27,5%)	67 (24,5%)
Valvulopatía	17 (6,5%)	4 (1,4%)
65-75 años	148 (57,3%)	91 (33,3%)
Diabetes Mellitus	49 (18,9 %)	53 (19,4%)
Tirotoxicosis	0	1 (0,3%)
Enfermedad coronaria	64 (24,8%)	59 (21,6%)
<b>Fact. Relacionados con mortalidad cardiovascular</b>	<b>259 (98,5%)</b>	<b>271 (98,9%)</b>
Agrandam. Auricular Izq.	174 (67,1%)	91 (33,6%)
Antecedente de ICC	108 (41,7%)	121 (44,6%)
Cardiomegalia	177 (68,3%)	205 (75,6%)
IAM previo	50 (19,3%)	43 (15,8%)
DBT	49 (18,9 %)	53 (19,5%)
Disfunción ventricular	66 (25,4%)	36 (13,2 %)

(\*) ICC: Insuficiencia cardiaca en los tres meses previos

selección restrictivos tienen mayores limitaciones para la extrapolación de los resultados a la población general o al paciente individual. Nuestro estudio, desde una perspectiva explicativa o pragmática, intenta demostrar los beneficios de la anticoagulación oral en una población no seleccionada, añosa, con múltiples factores de riesgo y utilizando acenocumarol como anticoagulante, por lo cual los resultados se correlacionan mejor con nuestra práctica habitual<sup>(16-24)</sup>.

#### OBJETIVOS

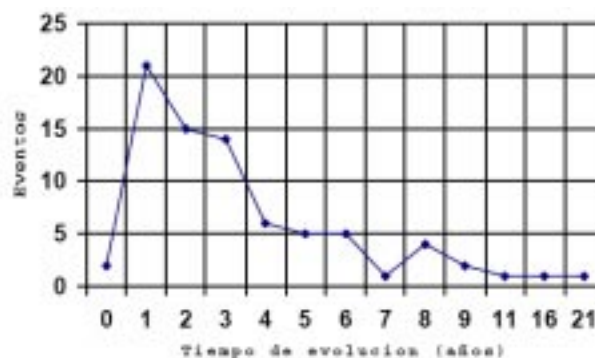
- Analizar la ocurrencia de eventos fatales y no fatales en el grupo de pacientes anticoagulados versus el grupo que no recibió anticoagulación.
- Analizar los factores de riesgo y evaluar la indicación de anticoagulación en la población estudiada.
- Describir la presencia de complicaciones relacionadas con la anticoagulación.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo cohorte histórico

prospectivo donde se incluyeron las historias clínicas de pacientes con FA, detectada por electrocardiograma (ECG). El centro donde se realizó la investigación es el Hospital Privado de Comunidad, en la ciudad de Mar del Plata, Argentina.

Por informe de ECG realizados desde el 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre de 2000, se detectaron 944



**Figura 1.** Ocurrencia de eventos en relación con tiempo de evolución de PA

**Tabla 2.** Ocurrencia de eventos en relación con tiempo de evolución de FA

Tiempo (años)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	16	21
Número de eventos	2	21	15	14	6	5	5	1	4	2	1	1	1

pacientes que tenían al menos un ECG con criterios de FA. La FA crónica fue definida por la presencia de dos o más electrocardiogramas separados, con criterios de FA<sup>7,8</sup>, FA establecida con una duración mayor de 48 hs<sup>3</sup>, o por su registro en historia clínica. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión fueron elegibles para el estudio 537 historias clínicas de pacientes, de los cuales 263 habían recibido anticoagulación oral (identificados como casos) y 274 no recibieron anticoagulación (identificados como controles).

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes con FA crónica de causa cardíaca.
- Pacientes con FA crónica de causa cardíaca anticoagulados con Acenocumarol.
- Pacientes con FA crónica de causa cardíaca no anticoagulados.
- Pacientes con FA paroxística (anticoagulados o no) debido a que tienen el mismo riesgo de ACV que aquellos pacientes con FA persistente<sup>14</sup>.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con FA crónica de causa extracardiaca
- Cardioversión eléctrica o farmacológica exitosa y sostenida en el tiempo
- Pacientes anticoagulados por otra causa
- Pacientes anticoagulados con otra droga que no fuese acenocumarol.

Previo a la revisión de historia clínica se realizó el

cálculo del tamaño muestral. Se calculó que 201 historias clínicas para cada grupo otorgaban un poder estadístico del 80% con IC del 95%, para demostrar una RRR del 68%.

**Análisis estadístico**

Se utilizó el método de regresión logística para modelar la asociación entre eventos y los factores de riesgo para embolia: edad al diagnóstico, anticoagulación (si/no), edad mayor de 65 años, ACV, HTA, disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, tirotoxicosis, enfermedad coronaria, agrandamiento de aurícula izquierda, cardiomegalia, infarto de miocardio previo, contraindicaciones para anticoagulación. Se seleccionaron para integrar el modelo, aquellos factores que resultaron predictores significativos del diagnóstico.

Para construir un modelo logístico se comenzó analizando la relación entre cada variable categórica y la variable "evento" a través de tablas de contingencia y realizando un test de diferencia de medias para las variables continuas. Fueron eliminadas aquellas variables cuyo valor p (para las variables categóricas corresponde al test de Chi-cuadrado) fue mayor de 0,25. Con las variables retenidas se ajustó un modelo de regresión logística utilizando el método de selección de variables independientes por etapas. Para verificar el aporte de cada variable al modelo se efectuó el test de Wald.

**Tabla 3.** Contraindicaciones para anticoagulación oral. (n=106)

	CASOS (n=32)		CONTROLES (n=74)	
Contraindicaciones para anticoagulación oral	32	(12,1%)	74	(27%)
Hipersensibilidad a acenocumarol	0	0		
Embarazo	0	0		
Pacientes con difícil control (1)	11	(34,4%)	33	(44,6%)
Pacientes con elevado riesgo de sangrado (2)	7	(21,9%)	11	(14,9%)
Cirugías recientes (3)	5	(15,6%)	4	(5,4%)
HTA severa no controlada (>180/110)	6	(18,8%)	16	(21,6%)
Insuf. Hepática o renal severa (4)	2	(6,3%)	5	(6,8%)
Úlcera péptica en actividad	2	(6,3%)	9	(12,2%)
Hemorragia activa de cualquier origen	2	(6,3%)	7	(9,5%)

(1) Alcoholismo, alteraciones psiquiátricas.  
 (2) Trombocitopenia, coagulopatías.  
 (3) Sistema Nervioso Central, oftalmológicas, en el último mes.  
 (4) Creatininemia mayor a 3 mg/dl.

**Tabla 4.** % de determinaciones de INR en rangos útiles.

	0-30%	30-50%	50-80%	>80%
Número de pacientes	31	103	117	12

**RESULTADOS (n=537)**

Quinientos treinta y siete historias clínicas fueron analizadas en el estudio, correspondiendo 263 al grupo de anticoagulación y 274 al grupo control. La edad media fue de 73,2 años, DS 7,7 ; 308 (57,4 %) pacientes del sexo masculino. Las principales características de ambos grupos están descritas en la **tabla 1**.

Del total de paciente analizados con FA, 94 (16,4%) presentaron algún tipo de evento durante el seguimiento (ACV, AIT, embolizaciones sistémicas). La ocurrencia de eventos con respecto al tiempo de evolución de FA en pacientes sin intervención (eventos en pacientes controles y eventos preanticoagulación en pacientes casos) se observa en la **fig.1** y **tabla 2**, destacando que el 30,9 % ocurrió en el primer año de evolución de la FA.

Se encontró que 106 pacientes de la población estudiada, presentaba al menos una contraindicación para recibir anticoagulación oral, que se describe en la **tabla 3**.

**Grupo anticoagulación:**

Dentro de la población analizada 263 pacientes recibieron acenocumarol por un promedio de 32,8 meses (DS 28,6; rango entre 1 - 294 meses). Dentro del primer mes del diagnóstico de FA, 112 pacientes (42,6%) iniciaron anticoagulación oral; 32 pacientes (12,2%) lo hicieron entre el primer y sexto mes luego del diagnóstico y 119 (45,2%) pasados los 6 meses. El número de pacientes con valores de INR en rangos

útiles (expresado en porcentajes) se observa en la **tabla 4**. Dieciséis pacientes (6 %) presentaron 18 eventos durante el período de estudio, que correspondieron a 4 ACV, 11 AIT y 3 embolizaciones sistémicas. El valor del INR al momento del evento estuvo por debajo del rango en 8 pacientes (44,4%), en rango en 7 (38,9%) y por encima del rango recomendado en 3 pacientes (16,6%).

Cabe destacar que 33 pacientes (12,5%) presentaron 35 eventos previos al inicio de la anticoagulación, correspondiendo a 16 ACV, 14 AIT y 5 embolizaciones sistémicas. En 42 pacientes (15,9%) se produjeron 46 sangrados menores y 4 sangrados mayores. La descripción de estos eventos se observa en la **Tabla 5**.

Se produjeron 18 muertes en el período de estudio, de las cuales una se puede relacionar con la ocurrencia de ACV y una muerte por sangrado. Otras causas de muerte fueron: ICC (5), IRC (2), deterioro del estado general (1), cáncer de vía biliar (1), isquemia mesentérica (1) y neumonía multifocal (1). No se encontró registro de la causa de muerte en 6 pacientes.

**Grupo control**

Del total de pacientes estudiados en el mismo período, 274 no recibieron anticoagulación y fueron analizados como grupo control, cuyas características generales se describieron en la **Tabla 1**. Cuarenticinco pacientes de este grupo (16,4 %) presentaron 53 eventos. (**Tabla 6**)

La mortalidad general de este grupo durante el período de observación fue de 55 pacientes y 9 de esas muertes se relacionaron con la ocurrencia de ACV. Otras causas de muerte: ICC descompensada (17), deterioro del estado general (7), neoplasias de

**Tabla 5.** Sangrados en el grupo anticoagulación (42 pacientes / 50 sangrados) y su relación con el INR al momento del sangrado

Tipo de sangrado	Frecuencia Sangrados menores	INR < 2 46 (92%)	INR entre 2 - 3	INR >3
Hematuria	16	5	7	4
Epistaxis	11	1	5	5
HDA	2		2	
HDB	7	2	1	2
Ulcera Venosa sangrante	2		1	1
Gingivorragia	2		1	1
Hemorragia subconjuntival	1		1	
Hemorragia de pared	2		1	1
Hemartrosis	1		1	
Otro	2		2	
Sangrados mayores	<b>4 (8%)</b>			
Sangrado fatal	1		1	
Hemorragia intracraneal	2		2	
ACV hemorrágico	1	1		

distinto origen (5), hemorragia digestiva (3), aneurisma de aorta complicado (1), neumonía en paciente inmunodeprimido (1), post-operatorio complicado de amputación pie izquierdo (1) y sepsis por colangitis (1). No se encontró registro de la causa de muerte en 10 pacientes.

### **Análisis comparativo de eventos no fatales y fatales**

Dentro del grupo anticoagulación, 16 (6%) pacientes sufrieron algún tipo de evento, siendo el más frecuente el AIT (61% de los eventos). En contrapartida, 45 (16,4%) pacientes del grupo control sufrieron eventos, correspondiendo un 58,4% a ACV. Además, y en concordancia con lo anterior, los pacientes que sufrieron eventos previos al inicio de la anticoagulación tuvieron mayor ocurrencia de ACV (45,7%).

En cuanto a las muertes relacionadas con ACV, se produjo una muerte en el grupo anticoagulación y 9 en el grupo control.

Al comparar la ocurrencia de eventos (ACV) y las muertes relacionadas con ACV, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,04$  y  $p=0,01$  respectivamente).

Poder predictivo de cada factor de riesgo en la producción de eventos:

La edad promedio de los pacientes que tuvieron eventos es de 75,3 años (DS 7,51), mientras que la edad promedio de los pacientes que no tuvieron eventos es de 72,9 (DS 7,69). Se obtuvo un valor de  $p$  de 0,02 al comparar los promedios de edad entre los que tuvieron y no un evento y, por lo tanto, existe una diferencia estadísticamente significativa. De acuerdo a los resultados obtenidos a través de un test de chi-cuadrado para variables categóricas, los factores de riesgo o variables que están más asociadas con la producción de eventos son: anticoagulación, contraindicaciones para anticoagulación, edad y cardiomegalia.

Utilizando el total de pacientes ( $n=537$ ) se construyó un modelo de regresión logística donde, y de acuerdo al análisis en el punto anterior, se tuvo en cuenta los posibles predictores del evento.

Considerando el modelo con las cuatro variables independientes resultó que la edad y cardiomegalia no fueron estadísticamente significativas (valor de  $p=0,57$  y  $0,55$  respectivamente).

El paso siguiente fue analizar si agregando la interacción entre anticoagulación y contraindicaciones se mejoraba significativamente el modelo. Como no resultó estadísticamente significativa la relación entre las variables anticoagulación y contraindicaciones, concluimos que la variable "contraindicaciones para anticoagulación" es una variable de confusión

pero no es un efecto modificador. Con lo cual la variable anticoagulación queda en el modelo como el único factor independiente predictor de evento.

### **Resultados clínicamente significativos.**

El tiempo promedio de observación fue de 61 meses. La incidencia o riesgo absoluto (RA) de eventos en pacientes anticoagulados fue del 4%, mientras que en pacientes no anticoagulados fue del 13%. La reducción del riesgo absoluto (RRA) fue del 9%.

### **DISCUSIÓN**

Del total de la población analizada el 98,8% de los pacientes tenía factores de riesgo para embolia, y el 19,7% contraindicaciones para anticoagulación oral. Se indicó ACO en 263 (48,9%) pacientes. De acuerdo a la evidencia actual, y en base a los factores de riesgo, hubiera sido esperable encontrar una mayor proporción de pacientes anticoagulados, no encontrándose una causa evidente de la no intervención, a pesar de los beneficios reportados.

El análisis de los resultados obtenidos en nuestro estudio nos muestra que la anticoagulación oral con acenocumarol es una medida útil y efectiva para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con FA.

Comparando ambos grupos, se observa que la incidencia de eventos no fatales es menor en el grupo de pacientes que recibió anticoagulación y, además, eventos de menor gravedad (AIT) en comparación con el grupo control (ACV).

Analizando la ocurrencia de eventos fatales, hubo menos muertes relacionadas con ACV en el grupo anticoagulación respecto al grupo control (1 muerte relacionada con ACV en el grupo anticoagulación y 9 muertes en el grupo control).

En cuanto a la seguridad, y a diferencia de estudios previamente publicados, encontramos un mayor porcentaje de complicaciones relacionadas con sangrado (15% versus 7-8%). Cabe recordar que nuestro análisis fue realizado sobre pacientes que recibieron acenocumarol, lo cual podría explicar las diferencias encontradas. Además, es importante destacar que los sangrados, en su gran mayoría fueron clasificados como menores, no requirieron hospitalización y/o transfusión y solo ocurrió un sangrado fatal, lo cual sí es coincidente con la bibliografía.

En nuestro estudio, un aspecto a considerar es la variabilidad de los valores de INR encontrados, lo cual no nos permite determinar cuál sería el rango útil de anticoagulación en esta población. A pesar de esta situación, la población que recibió ACO tuvo un efecto beneficioso clínicamente demostrado. Otra pregunta que intentamos responder, es cuándo debe iniciarse la anticoagulación. Si observamos la ocurrencia

**Tabla 6.** Eventos en pacientes del grupo control (n=273)

Tipo de evento	Frecuencia / %
ACV	31 (58,4%)
AIT	14 (26,4%)
Embolizaciones sistémicas	8 (15,2%)

cia de eventos en relación con el diagnóstico de FA que evolucionan sin intervención, el beneficio de la anticoagulación será mayor cuanto más se acerque a la fecha de diagnóstico.

En relación con la práctica habitual encontramos una baja proporción de pacientes anticoagulados, a pesar de las características de la población atendida en nuestro hospital, y que la indicación de anticoagulación se retrasa o bien se inicia luego de producido algún evento.

### Puntos clave

#### Lo conocido sobre el tema:

- La fibrilación auricular es la arritmia más común de encontrar en la práctica diaria, afectando al 5% de la población mayor de 75 años.
- La presencia de fibrilación auricular multiplica por cinco el riesgo de sufrir un accidente cerebro vascular, con respecto a la población general.
- La anticoagulación oral con warfarina disminuye el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular crónica.

#### Lo que aporta este estudio

- El uso de acenocumarol como anticoagulante oral resulta tan efectivo como el descrito en otros estudios que utilizaron warfarina.
- Si bien hubo mayor porcentaje de sangrados utilizando acenocumarol, la mayoría de ellos no requirió hospitalización y/o transfusión, por lo que se puede considerar tan seguro como la warfarina.
- El beneficio de la anticoagulación se puede trasladar a pacientes no seleccionados, con múltiples factores de riesgo, tales como los que han sido observados en nuestro estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lip GY, Gareth Beevers D. ABC of Atrial Fibrillation: History, Epidemiology and importance of Atrial Fibrillation. *BMJ* 1995; 311(7016): 1361-3
2. Lip GY, Gareth Beevers D, Singh SP et al. ABC of Atrial Fibrillation: Aetiology, Pathophysiology and Clinical Features. *BMJ* 1995; 311: 1425-8.
3. Baratta SJ, Schwartzman RA. Fibrilación Auricular. En: Evidencias en cardiología. Bs.As. 2001
4. Ciapponi A. Fibrilación Auricular. En: Medicina Familiar y Práctica Ambulatoria. 1ra ed. Bs. As. 2001
5. Lip GY, Gareth Beevers D, Coope JR. ABC of Atrial Fibrillation: Atrial Fibrillation in General and Hospital Practice. *BMJ* 1996; 312:175-8.
6. Lip GY, Lowe GD. ABC of Atrial Fibrillation: Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation. *BMJ* 1996; 312:45-9
7. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J et al. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1998; 1:175-9.
8. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-11
9. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:349-55
10. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final Results. *Circulation* 1991; 84:527-39.
11. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343:687-91.
12. Taylor FC, Cohen H, Ebrahim S. Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *BMJ* 2001; 322:321-6
13. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348:633-8
14. Levy S. Pharmacological management of atrial fibrillation: current therapeutic strategies. *Am Heart J* 2001; 141(2):s15-s21
15. Falk RH. Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067-77
16. Haines A, Donald A. Getting research findings into practice: making better use of research findings. *BMJ* 1998; 317:72-5
17. Sheldon TA, Guyatt GH, Haines A. Getting research findings into practice: when to act on the evidence. *BMJ* 1998; 317:139-42
18. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Evidence-Based Medicine Working group. User's guides to the medical literature: How to use an article about therapy or prevention. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271:59-63
19. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH et al. *Clinical Epidemiology: a basic science for clinical medicine.* 2 ed. Boston: Little Brown and Company. 1991
20. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995; 274:645-51
21. Cabello Lopez JB, Pozo Rodriguez F. Estudios de evaluación de las pruebas diagnósticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50:507-19
22. Greenhalgh T. How to read a paper: papers that report diagnostic or screening test. *BMJ* 1997; 315:540-3
23. Dans AL, Dans LF, Guyatt GH et al. Evidence-Based Medicine Working group. User's guides to the medical literature: How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient. *JAMA* 1998; 279: 545-9
24. Rotwell PM. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? *Lancet* 1995; 345:1616-9