



Fecha de recepción: 23 de febrero de 2024
Fecha de aceptación: 2 de diciembre de 2024

ARTÍCULO ORIGINAL

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.41.02.484.070>

Diferencia estandarizada de las características basales de los ensayos clínicos: Estudio metaepidemiológico

Standardized difference in baseline characteristics of clinical trials: A meta-epidemiological study

LAURA DURANGO VILLADA¹, LUZ MARÍA GIRALDO ECHEVERRI², RICARDO BUITRAGO BACH³, JORGE HERNANDO DONADO GÓMEZ⁴

¹ Médica general, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín (Colombia).
lauradurvil@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0003-5315-4847>

² Médica general, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín (Colombia).
medicinaluzmaria@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5050-7238>

³ Médico general, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín (Colombia). rbuitragob@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6292-7018>

⁴ Médico internista y epidemiólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor titular, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín (Colombia). jdonado@hptu.org.co. <https://orcid.org/0000-0001-8581-2267>

Correspondencia: Jorge Hernando Donado Gómez. jdonado@hptu.org.co

RESUMEN

Objetivo: Determinar la diferencia de la media estandarizada para variables cuantitativas y cualitativas, explorando su impacto en ensayos clínicos controlados aleatorizados en función del tamaño de la muestra.

Metodología: Estudio observacional metaepidemiológico, incluyendo ensayos clínicos con grupos paralelos publicados entre enero de 2021 y agosto de 2022 en cuatro de las principales revistas médicas a nivel mundial. El criterio de exclusión fue la participación en ensayos clínicos con más de dos grupos o brazos.

Resultados: Se observó que el 99 % de los estudios incorporan variables demográficas (edad, sexo, raza o etnia), el 98 % abordan variables clínicas, el 45 % se centran en variables de tratamiento y el 23 % incluyen variables sociales (nivel educativo, estado civil).

En el análisis de la diferencia estandarizada según el tamaño de la muestra se encontró que este valor disminuye a medida que aumenta el número de participantes, con una media de 0,12 para el grupo con menos de 500 participantes y 0,02 para aquellos con más de 2000 integrantes.

Conclusiones: Los resultados indican que los estudios con mayores tamaños muestrales exhiben una diferencia de media estandarizada menor, revelando una tendencia inversamente proporcional. Este hallazgo sugiere la importancia de considerar el tamaño muestral al interpretar los resultados de los ensayos clínicos, destacando la relevancia de la consistencia y aplicabilidad de los hallazgos en estudios con mayores números de participantes.

Palabras clave: Ensayo clínico, tamaño de la muestra, análisis multivariante, características de estudios epidemiológicos, distribución estadística.

ABSTRACT

Objective: Establish the difference between standardized mean for quantitative and qualitative variables, exploring its impact in randomized controlled clinical trials based on their sample size.

Methodology: Observational, meta-epidemiological study. Inclusion criteria involved parallel-group clinical trials published between January 2021 and August 2022 in four major medical journals worldwide. The exclusion criteria were the participation in clinical trials with more than two groups or arms.

Results: It was observed that 99 % of the studies included demographic variables (age, sex, race, or ethnicity), 98 % clinical variables, 45 % treatment-related variables, and 23 % social variables (educational level, marital status).

In the analysis of the standardized difference according to sample size, it was found that this value decreased as the number of participants increased, with a mean of 0,12 for the group with fewer than 500 participants and 0,02 for those groups with more than 2000 participants.

Conclusions: Studies with larger sample sizes exhibit a tinier standardized mean difference, showing a tendency to be inversely proportional. This finding suggests the importance of considering the sample size when interpreting the results of clinical trials, highlighting the relevance of the consistency and applicability of the findings in studies with extensive numbers of participants.

Keywords: Clinical trial, sample size, multivariate analysis, epidemiological study characteristics, statistical distributions.

INTRODUCCIÓN

El ensayo clínico controlado aleatorizado (RCT), también conocido como estudio aleatorizado y controlado, se define como un diseño de investigación en el que uno o más sujetos participan de manera prospectiva, siendo sometidos a intervenciones asignadas de manera aleatoria, con el objetivo de medir los resultados y determinar el impacto de la intervención (1). La realización de este tipo de estudios exige una formulación clara de la pregunta de investigación y una metodología concisa (2). La aleatorización, procedimiento fundamental en el diseño experimental, se emplea para lograr una evaluación objetiva de los reales beneficios del tratamiento médico, minimizando así los sesgos de selección y confusión (1-6).

En concordancia con las recomendaciones de la declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), se sugiere presentar las características basales de los pacientes al momento de la aleatorización en una “tabla 1” (7). Estas características se expresan mediante frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, mientras que para variables continuas se utilizan medidas de tendencia central como la media y la desviación estándar, o la mediana y el rango intercuartil. La utilidad de esta tabla radica en su capacidad para visualizar posibles amenazas a la validez interna (diferencias accidentales entre los grupos) y externa del estudio (características a las que se pueden aplicar los resultados) (7). Sin embargo, surge un desafío al comparar diferentes grupos debido a las distintas unidades de medida utilizadas, lo que impide la combinación de resultados. Se ha reportado que hasta en un tercio de los RCT publicados muestran diferencias entre los grupos al inicio (8). Para abordar este inconveniente, se recurre a un procedimiento

matemático conocido como diferencia de media estandarizada (DME). La DME es una medida que permite comparar la magnitud de la diferencia entre dos grupos, eliminando las unidades de medida y facilitando la comparación entre estudios, lo que permite estandarizar los resultados. Se calcula como la diferencia entre las medias de los dos grupos, dividida por una medida de dispersión común, como la desviación estándar combinada de ambos grupos. Esta medida permite integrar y comparar datos provenientes de distintos estudios. Por ejemplo, en un estudio con dos grupos de pacientes, si el grupo 1 tiene una media de presión arterial de 130 mmHg y el grupo 2 de 125 mmHg, la DME proporcionaría una medida relativa que facilita la comparación de la diferencia entre los grupos, independientemente de las unidades de medida. Así, la DME se convierte en una herramienta clave para la comparación estandarizada de los resultados entre ensayos clínicos (2, 7-12).

El propósito de este estudio es describir de manera detallada la implementación adecuada de la “tabla 1”, siguiendo los criterios del CONSORT, y establecer las diferencias estandarizadas para las variables cuantitativas y cualitativas en función del tamaño muestral en RCT publicados en revistas de alto factor de impacto (13).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional metaepidemiológico, con criterio de inclusión publicaciones científicas de tipo ensayos clínicos controlados (RCT) de grupos paralelos publicados entre enero de 2021 y agosto de 2022 en destacadas revistas científicas, específicamente, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *New England Journal of Medicine (NEJM)*, *British Medical Journal (BMJ)* y *The Lancet*. Como criterio de exclusión se descartaron ensayos con más de dos grupos o brazos.

La estimación del tamaño de muestra se basó en el estudio de Johnston et al. (14), considerando estudios descriptivos con una prevalencia esperada de 0,05 y una precisión objetivo en el intervalo de confianza de $\pm 0,04$. La fórmula empleada fue

$$W = 1.96 \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

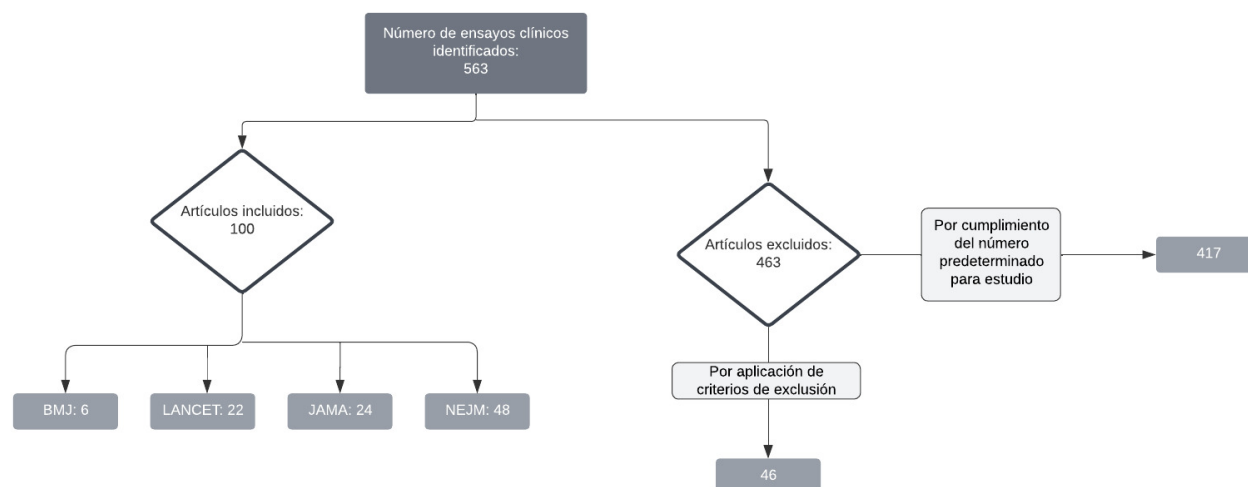
Donde W es el ancho del intervalo de confianza, σ es la desviación estándar y n el número de pacientes (14).

Se determinó que se requerían 100 estudios en total. La selección de muestras se llevó a cabo mediante un muestreo aleatorio simple, utilizando como marco muestral el conjunto total de RCT publicados durante el período de estudio.

Se estratificaron los ensayos clínicos en rangos de tamaño de muestra: < 500 pacientes, 500-1000, 1000-1500, 1500-2000 y ≥ 2000 pacientes; se dividió en subgrupos de intervalos de 500 para presentar de una manera más homogéneas los tamaños muestrales de los diferentes estudios, ya que durante la revisión de la literatura seleccionada se evidenció gran heterogeneidad en el tamaño muestral de diversos artículos, algunos con muestras pequeñas y otros de mayor cantidad, por lo cual se consideró una forma organizada de agrupar los tamaños muestrales. De cada estudio seleccionado se extrajeron las variables categóricas y cuantitativas de la tabla correspondiente. Estas variables se clasificaron como dicotómicas, politómicas, ordinales o cuantitativas, y se estratificaron según su naturaleza social, demográfica, clínica o de tratamiento. Se prestó especial atención a aquellas variables representadas mediante media y desviación estándar o valores absolutos y relativos, utilizándose esta información para calcular la diferencia estandarizada, con un punto de corte de interés menor o igual a 0,1; ya que en la metodología propuesta por Peter C. Austin (2009) se argumenta que valores por debajo de 0.1 es equivalente a tener un coeficiente de phi de 0.05 (correlación insignificante entre las variables) (15).

Adicionalmente, se evaluó la inclusión de los valores de p y la presencia de intervalos de confianza en cada estudio. Para asegurar la calidad de los datos, se realizó una revisión aleatoria del 10 % de la información por parte de todos los autores.

Este estudio se adhiere a las recomendaciones para la realización de estudios meta-epidemiológicos (16-18). Dado su carácter metaepidemiológico y la ausencia de la participación directa de pacientes, no fue necesario obtener la aprobación de un comité de ética en investigación en seres humanos.



Fuente: elaboración propia.

Figura 1. Diagrama de la selección de los artículos incluidos

Al evaluar la presencia de intervalos de confianza (IC) y valores p en la tabla 1 de los diferentes ensayos clínicos, se destaca que su ausencia fue evidente en el total (100 %) de los estudios seleccionados.

Los resultados obtenidos acerca de las variables se detallan en la tabla 1. Se observa que el 99 % de los estudios incorpora variables demográficas (edad, sexo, raza o etnia), el 98 % aborda aspectos clínicos, el 45 % se centra en variables de tratamiento y el 23 % aborda elementos sociales, como nivel educativo y estado civil.

La diferencia de medias estandarizadas se aplicó a todas las variables presentes en cada ensayo clínico, revelando un conjunto de 2412 datos susceptibles al análisis (19). En el análisis detallado de los artículos se evidenció que los datos evaluados presentan una diferencia de medias de $0,08 \pm 0,15$, con un IC 95 % (0,07 - 0,08)

Adicionalmente, al explorar los resultados de la diferencia estandarizada en función del tamaño de muestra (ver gráfico 2), se observó que este valor tiende a disminuir a medida que aumenta la cantidad de participantes. Se registró una media de 0,12 para el grupo con menos de 500 participantes y 0,02 para aquellos con más de 2000 integrantes (ver tabla 2).

Tabla 1. Características de las variables basales reportadas de los pacientes en 100 ensayos clínicos

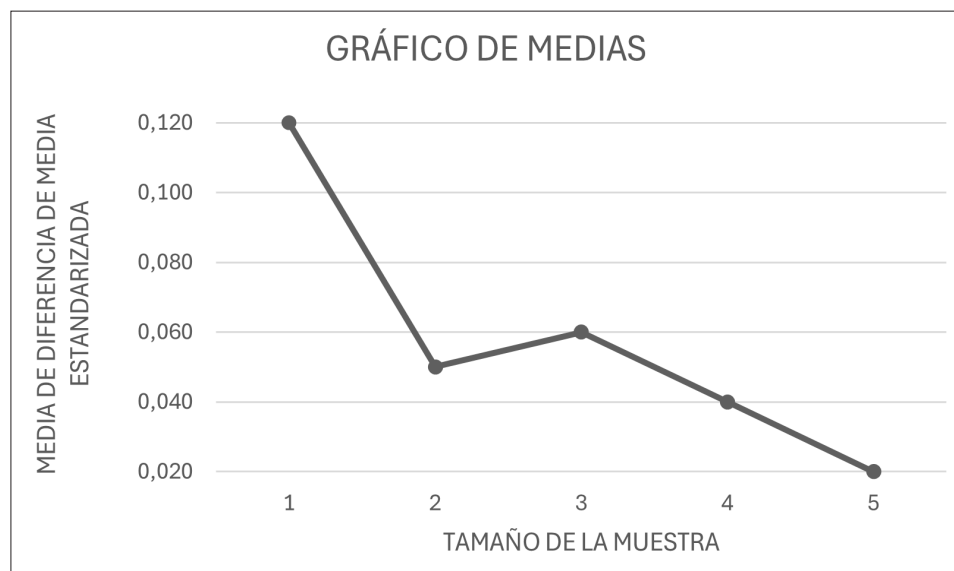
Variable	Tamaño de muestra en Grupo intervención (n=100 RCT)	Tamaño de muestra en Grupo control (n=100 RCT)	Variables Sociales (n=23 RCT)	Variables demográficas (n=99 RCT)	Variables clínicas (n= 98 RCT)	Variables tratamiento (n= 45 RCT)
Media	725,65	688,8	0,48	3,03	7,73	1,06
Mediana	253	243	0	3	7	0
Desviación estándar	1227,3	1137,9	1,1	1,2	5,1	1,7
Mínimo	12	6	0	0	0	0
Máximo	7351	7541	6	8	33	9
Percentil 10	69,5	78	0	2	3	0
Percentil 25	137,5	110,25	0	2	5	0
Percentil 50	253	243	0	3	7	0
Percentil 75	640,25	644	0	4	9,75	2
Percentil 90	2213,3	2211,8	1,9	5	12,9	3,9

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Diferencia estandarizada según el tamaño de la muestra entre los grupos/brazos del RCT

Grupos de muestras	Número de variables en los estudios	DME	Desviación estándar	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior	Mínimo	Máximo
< 500	1179	0,12	0,19	0,10	0,13	0	3,51
500-1000	487	0,05	0,05	0,05	0,06	0	0,32
1000-1500	190	0,06	0,15	0,03	0,08	0	1,87
1500-2000	68	0,04	0,06	0,03	0,06	0	0,53
> 2000	488	0,02	0,02	0,02	0,02	0	0,21
Total	2412	0,08	0,15	0,07	0,08	0	3,51

Fuente: elaboración propia.



Nota. 1 = < 500; 2 = 500-1000; 3 = 1000-1500; 4 = 1500-2000; 5 = >2000.

Fuente: elaboración propia.

Figura 2. Diferencia de medias estandarizada según las categorías del tamaño de la muestra

DISCUSIÓN

En el marco de este estudio metaepidemiológico se examinaron de manera aleatoria 100 ensayos clínicos de grupos paralelos, publicados en cuatro revistas de elevado factor de impacto, recolectando un total de 2412 variables en la tabla de características basales de los participantes. Se observó que los estudios con mayores tamaños muestrales exhiben una diferencia de media estandarizada menor, sugiriendo una tendencia inversamente proporcional. Esta observación reviste gran importancia, ya que fortalece tanto la validez interna como externa de los estudios, aumentando la confiabilidad de los resultados presentados en ensayos clínicos con mayores tamaños de muestra y permitiendo una mejor extrapolación de los hallazgos a diversas poblaciones (1-100).

Adicionalmente, se constató que los ensayos clínicos tienden a incorporar un mayor número de variables demográficas, clínicas y de tratamiento, dado que estas se encuentran estrechamente vinculadas al estado del paciente y a posibles desenlaces dentro de las intervenciones. La relevancia de este hallazgo radica en la consideración de que, dependiendo de la población estudiada, los

resultados pueden ser aplicables solo a ciertos grupos de pacientes. Por ejemplo, los resultados de un estudio en personas mayores de 65 años pueden no ser confiables si se intenta extrapolarlos a una población de pacientes de 15 años. Además, la variabilidad en los mecanismos metabólicos entre géneros y grupos étnicos subraya la importancia de estudiar estas variables de forma individual, permitiendo así avanzar hacia una medicina personalizada y optimizar las terapias brindadas (21). Por otra parte, no se podría olvidar la importancia de las variables sociales en los RCT, ya que, si bien son las que tienen menos datos registrados en los estudios clínicos, cada día cobra más importancia el hecho de ver al paciente holísticamente, lo que incluye el entorno socio-cultural en el cual se desarrollan las personas, puesto que muchas patologías tienen su génesis o exacerbación su curso clínico por el entorno social del paciente.

Entre las fortalezas del estudio destaca el análisis de RCT provenientes de las principales revistas médicas a nivel mundial, el tamaño de muestra adecuado y el muestreo aleatorio de los artículos incluidos. No obstante, se reconoce como debilidad la falta de verificación de la adecuada validez interna de cada artículo seleccionado, limitando a los investigadores a evaluar su conformidad con estructuras de aleatorización, tamaños de muestra y la presencia de dos grupos para la comparación. Esta omisión puede pasar por alto errores frecuentes en el reclutamiento, aleatorización y tratamiento de los ensayos clínicos, los cuales representan fuentes potenciales de sesgo. Además, los resultados podrían no extrapolarse con certeza a revistas de menor factor de impacto o a aquellas de naturaleza no general (22). Entendiendo las limitaciones de la investigación actual, para investigaciones futuras se propone verificar de manera minuciosa la validez interna de cada artículo seleccionado para aumentar del mismo modo la validez interna del artículo en ejecución; además, se sugiere incluir ensayos con 3 o más columnas dentro de la “tabla 1” para tener un panorama aún más exacto con menos riesgo de sesgos.

En conclusión, se destaca la importancia de entender cómo se debe hacer correctamente una tabla 1 en los RCT que se desarrollen en un futuro cercano, teniendo como lineamientos las bases que nos ofrece el CONSORT, ya que esto permite tener una mayor confiabilidad en la validez interna y externa de los estudios clínicos y permite un correcto estudio de los resultados de estos. Adicionalmente, que la diferencia de medias estandarizada es menor en los ensayos clínicos con mayores tamaños muestrales, evidenciando una disminución del 9.7% en la diferencia de medias estandarizada entre el grupo con menos de 500 pacientes y el grupo con más de 2000. Este hallaz-

go respalda la importancia de considerar el tamaño muestral en la interpretación y aplicabilidad de los resultados de los ensayos clínicos.

Se busca demostrar la aplicabilidad de la investigación aun en entornos con menor capacidad investigativa; ya que de no ser posible realizar algunas mediciones que pudiesen ser importante en los ensayos clínicos, al aumentar el número de muestra se asegura un mejoramiento sobre sus resultados y su validez externa.

Para zonas con menores recursos se recomienda evaluar el beneficio de realizar menos proyectos investigativos pero que cuenten mayores tamaños muestrales para no desperdiciar recursos con múltiples investigaciones con tamaños muestrales poco significativos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Kukreja JB, Thompson IM Jr, Chapin BF. Organizing a clinical trial for the new investigator. *Urol Oncol*. 2019 mayo;37(5):336-339. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.12.017.
2. Schultz A, Saville BR, Marsh JA, Snelling TL. An introduction to clinical trial design. *Paediatr Respir Rev*. 2019 nov;32:30-35. doi: 10.1016/j.prrv.2019.06.002.
3. Doig GS, Simpson F. Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers. *J Crit Care*. 2005 jun;20(2):187-91; discussion 191-3. doi: 10.1016/j.jcrc.2005.04.005.
4. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276(8): 637 - 9.
5. NIH inventory of clinical trials. Fiscal year 1979, vol. 1. National Institutes of Health, Bethesda, MD, Division of Research Grants, Research Analysis and Evaluation Branch; 1979.
6. Vanegas Isaza D, Zuluaga Gómez M, Donado Gómez JH. Diferencias entre las características basales de los pacientes en los ensayos clínicos, según el tamaño de la muestra. Un estudio metaepidemiológico. *Medicina UPB*. 2013;32(1): 30-36. Disponible en: <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/1590>
7. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134(8):663 - 94.

8. Nguyen TL, Xie L. Incomparability of treatment groups is often blindly ignored in randomised controlled trials - a post hoc analysis of baseline characteristic tables. *J Clin Epidemiol*. 2021 feb;130:161-68. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.10.012.
9. Hayes-Larson E, Kezios KL, Mooney SJ, Lovasi G. Who is in this study, anyway? Guidelines for a useful Table 1. *J Clin Epidemiol*. 2019 oct;114:125-32. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.06.011.
10. Malmivaara A. Generalizability of findings from randomized controlled trials is limited in the leading general medical journals. *J Clin Epidemiol* 2019;107:36e41.
11. Zwetsloot PP, Van Der Naald M, Sena ES, et al. Standardized mean differences cause funnel plot distortion in publication bias assessments. *Elife*. 2017 sep 8;6:e24260. doi: 10.7554/eLife.24260.
12. Pustejovsky JE, Rodgers MA. Testing for funnel plot asymmetry of standardized mean differences. *Res Synth Methods*. 2019 marzo;10(1):57-71. doi: 10.1002/jrsm.1332.
13. Cals JWL, Kotz D. Effective writing and publishing scientific papers, part III: introduction. *Journal of Medical Epidemiology*. 2013;66: 702.
14. Johnston KM, Lakzadeh P, Donato BMK, Szabo SM. Methods of sample size calculation in descriptive retrospective burden of illness studies. *BMC Med Res Methodol*. 2019 enero 9;19(1):9. doi: 10.1186/s12874-018-0657-9.
15. Peter CA. Using the Standardized Difference to Compare the Prevalence of a Binary Variable Between Two Groups in Observational Research, *Communications in Statistics - Simulation and Computation*. 2009;38(6): 1228-1234. doi: 10.1080/03610910902859574
16. Murad MH, Wang Z. Guidelines for reporting meta-epidemiological methodology research. *Evid Based Med*. 2017 ago;22(4):139-42.
17. Kotz D, Cals JWL. Effective writing and publishing scientific papers, part IV: methods. *Journal of Clinical Epidemiol*. 2013;66:817.
18. Donado Gómez JH. ¿Cómo escribir un artículo de investigación clínica original para publicación científica? *Iatreia* [Internet]. 2007 marzo 27 [citado 16 dic 2023];20(1): 74-81. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/4383>
19. Kotz D, Cals JWL. Effective writing and publishing scientific papers, part V: results. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013; 66: 945.

20. Serret-Larmande A, Kaltman JR, Avillach P. Streamlining statistical reproducibility: NHLBI ORCHID clinical trial results reproduction. *JAMIA Open*. 2022 enero 14;5(1):ooac001. doi: 10.1093/jamiaopen/ooac001.
21. Morselli E, Frank AP, Santos RS, et al. Sex and Gender: Critical Variables in Pre-Clinical and Clinical Medical Research. *Cell Metab*. 2016 ago. doi: 10.1016/j.cmet.2016.07.017.
22. Yelland LN, Kahan BC, Dent E, et al. Prevalence and reporting of recruitment, randomisation and treatment errors in clinical trials: A systematic review. *Clinical Trials (London, England)*. 2018;15(3): 278-285. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1740774518761627>

SUPLEMENTO

RCT incluidos en este estudio metaepidemiológico

1. He FJ, Zhang P, Luo R, et al. App based education programme to reduce salt intake (AppSalt) in schoolchildren and their families in China: parallel, cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2022 feb 9;376:e066982. doi:10.1136/bmj-2021-066982
2. Nguyen TT, Chiu CH, Lin CY, Chiu NC, Chen PY, Le TTV, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022 abril30;399(10336):1708-17.
3. Blum MR, Sallevelt BTGM, Spinewine A, O'Mahony D, Moutzouri E, Feller M, et al. Optimizing Therapy to Prevent Avoidable Hospital Admissions in Multimorbid Older Adults (OPERAM): cluster randomised controlled trial. *BMJ [Internet]*. 2021;374. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1585>
4. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021 julio15;385(3):228-38.
5. Deprest JA, Benachi A, Gratacos E, Nicolaidis KH, Berg C, Persico N, et al. Randomized Trial of Fetal Surgery for Moderate Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med*. 2021 julio 8;385(2):119-29.
6. Lau A, Kong FYS, Fairley CK, Templeton DJ, Amin J, Phillips S, et al. Azithromycin or Doxycycline for Asymptomatic Rectal Chlamydia trachomatis. *N Engl J Med*. 2021 junio 24;384(25):2418-27.

7. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2022 marzo 3;386(9):815-26.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 oct14;385(16):1451-61.
9. Israel E, Cardet JC, Carroll JK, Fuhlbrigge AL, She L, Rockhold FW, et al. Reliever-Triggered Inhaled Glucocorticoid in Black and Latinx Adults with Asthma. *N Engl J Med*. 2022 abril 21;386(16):1505-18.
10. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(21):2178-2187. doi:10.1001/jama.2021.6615
11. Chua BH, Link EK, Kunkler IH, et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2022;400(10350):431- 40. doi:10.1016/S0140-6736(22)01246-6
12. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, Franek O, Smid O, Pokorna M, et al. Effect of Intra-Arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 feb 22 ;327(8):737-47.
13. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1719-1730. doi:10.1056/NEJMoa2028198
14. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*. 2021 julio 17;398(10296):213-22.
15. Lewis GD, Voors AA, Cohen-Solal A, et al. Effect of Omecamtiv Mecarbil on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The METEORIC-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;328(3):259-269. doi:10.1001/jama.2022.11016
16. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385(9):815-825. doi:10.1056/NEJMoa2100665
17. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 marzo18;384(11):989-1002.

18. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2021 feb 20;397(10275):670]. Lancet. 2021;397(10272):375-386. doi:10.1016/S0140-6736(20)32714-8
19. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in Lancet. 2021 May 29;397(10289):2048]. Lancet. 2021;397(10289):2070-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)00578-X
20. Delbaere K, Valenzuela T, Lord SR, Clemson L, Zijlstra GAR, Close JCT, et al. E-health StandingTall balance exercise for fall prevention in older people: results of a two year randomised controlled trial. BMJ [Internet]. 2021;373. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n740>
21. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru JP, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. N Engl J Med. 2021 mayo 27;384(21):1991-2001.
22. Wong F, Pappas SC, Curry MP, Reddy KR, Rubin RA, Porayko MK, et al. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. N Engl J Med. 2021 marzo 4;384(9):818-28.
23. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2022 julio 28;387(4):310-20.
24. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. Lancet. 2021;398(10304):991-1001. doi:10.1016/S0140-6736(21)01754-2
25. Kotwal S, Cass A, Coggan S, et al. Multifaceted intervention to reduce haemodialysis catheter related bloodstream infections: REDUCCTION stepped wedge, cluster randomised trial. BMJ. 2022 abril 12;377:e069634. doi:10.1136/bmj-2021-069634
26. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. N Engl J Med. 2022 mayo 12 ;386(19):1781-92.
27. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2021 feb 18;384(7):619-29.

28. Berger JS, Kornblith LZ, Gong MN, Reynolds HR, Cushman M, Cheng Y, et al. Effect of P2Y12 Inhibitors on Survival Free of Organ Support Among Non–Critically Ill Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 enero 18;327(3):227-36.
29. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester J, Craddock-Bamford A, Peto R, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *The Lancet*. 2021 sept 18;398(10305):1065-73.
30. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study [published correction appears in *Lancet*. 2021 nov 20;398(10314):1874]. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771. doi:10.1016/S0140-6736(21)01234-4
31. van Esch HJ, van Zuylen L, Geijteman ECT, Oomen-de Hoop E, Huisman BAA, Noordzij-Nooteboom HS, et al. Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 oct 5;326(13):1268-76.
32. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, De Block C, Hilbrands R, Van Huffel L, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021 junio 12;397(10291):2275-83.
33. Turok DK, Gero A, Simmons RG, Kaiser JE, Stoddard GJ, Sexsmith CD, et al. Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception. *N Engl J Med*. 2021 enero 28;384(4):335-44.
34. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2022;399(10324):541- 53. doi:10.1016/S0140-6736(21)02175-9
35. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):629- 39. doi:10.1056/NEJMoa2116596
36. INSPIRATION-S Investigators. Atorvastatin versus placebo in patients with Covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ*. 2022 enero 7;376:e068407. doi:10.1136/bmj-2021-068407
37. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143-51. doi:10.1016/S0140-6736(21)01825-0

38. Nolan T, Fortanier AC, Leav B, et al. Efficacy of a Cell-Culture-Derived Quadrivalent Influenza Vaccine in Children. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1485- 95. doi:10.1056/NEJMoa2024848
39. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of Treating Hyperphosphatemia With Lanthanum Carbonate vs Calcium Carbonate on Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis: The LANDMARK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(19):1946-54. doi:10.1001/jama.2021.4807
40. Lillegraven S, Paulshus Sundlisæter N, Aga AB, et al. Effect of Half-Dose vs. Stable-Dose Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Disease Flares in Patients With Rheumatoid Arthritis in Remission: The ARCTIC REWIND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1755-1764. doi:10.1001/jama.2021.4542
41. Qadri F, Khanam F, Liu X, et al. Protection by vaccination of children against typhoid fever with a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in urban Bangladesh: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2021;398(10301):675- 84. doi:10.1016/S0140-6736(21)01124-7
42. Bath D, Cook J, Govere J, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of reactive, targeted indoor residual spraying for malaria control in low-transmission settings: a cluster-randomised, non-inferiority trial in South Africa. *Lancet*. 2021;397(10276):816- 27. doi:10.1016/S0140-6736(21)00251-8
43. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(19):1888- 98. doi:10.1001/jama.2022.5368
44. Vardeny O, Kim K, Udell JA, et al. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(1):39-49. doi:10.1001/jama.2020.23649
45. Bernstein RA, Kamel H, Granger CB, et al. Effect of Long-term Continuous Cardiac Monitoring vs. Usual Care on Detection of Atrial Fibrillation in Patients With Stroke Attributed to Large- or Small-Vessel Disease: The STROKE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(21):2169- 77. doi:10.1001/jama.2021.6470
46. Basch E, Schrag D, Henson S, et al. Effect of Electronic Symptom Monitoring on Patient-Reported Outcomes Among Patients With Metastatic Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(24):2413- 22. doi:10.1001/jama.2022.9265

47. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196-1206. doi:10.1056/NEJMoa2103485
48. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-1142. doi:10.1056/NEJMoa2119115
49. Bajorin DE, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):864]. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102- 14. doi:10.1056/NEJMoa2034442
50. Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10347):161-,69. doi:10.1016/S0140-6736(22)01054-6
51. Lewis G, Marston L, Duffy L, et al. Maintenance or Discontinuation of Antidepressants in Primary Care. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1257- 67. doi:10.1056/NEJMoa2106356
52. Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2022 feb 17;386(7):704]. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2123- 31. doi:10.1056/NEJMoa2103294
53. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, Facon T, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2021 junio 19;397(10292):2361- 71.
54. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117- 28. doi:10.1056/NEJMoa2030183
55. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of Blinatumomab vs. Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(9):843-854. doi:10.1001/jama.2021.0987
56. China L, Freemantle N, Forrest E, et al. A Randomized Trial of Albumin Infusions in Hospitalized Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2021;384(9):808- 17. doi:10.1056/NEJMoa2022166
57. Roquilly A, Moyer JD, Huet O, et al. Effect of Continuous Infusion of Hypertonic Saline vs. Standard Care on 6-Month Neurological Outcomes in Patients With Traumatic Brain Injury: The COBI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(20):2056- 66. doi:10.1001/jama.2021.5561

58. Syversen SW, Goll GL, Jørgensen KK, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs. Standard Therapy During Infliximab Induction on Disease Remission in Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(17):1744- 54. doi:10.1001/jama.2021.4172
59. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):105- 16. doi:10.1056/NEJMoa2025797
60. Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, et al. A Microbiota-Directed Food Intervention for Undernourished Children. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1517- 28. doi:10.1056/NEJMoa2023294
61. Banerjee S, High J, Stirling S, et al. Study of mirtazapine for agitated behaviours in dementia (SYMBAD): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1487-97. doi:10.1016/S0140-6736(21)01210-1
62. Abu Dayyeh BK, Maselli DB, Rapaka B, et al. Adjustable intragastric balloon for treatment of obesity: a multicentre, open-label, randomised clinical trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 nov 27;398(10315):1964]. *Lancet*. 2021;398(10315):1965- 73. doi:10.1016/S0140-6736(21)02394-1
63. Langezaal LCM, van der Hoeven EJ RJ, Mont'Alverne FJA, et al. Endovascular Therapy for Stroke Due to Basilar-Artery Occlusion. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1910- 20. doi:10.1056/NEJMoa2030297
64. Deprest JA, Nicolaides KH, Benachi A, et al. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *N Engl J Med*. 2021;385(2):107- 18. doi:10.1056/NEJMoa2027030.
65. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, Van Marter J. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N Engl J Med*. 2021 mar 11;384(10):895-904. doi: 10.1056/NEJMoa2026028. PMID: 33704936; PMCID: PMC9041326.
66. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1495-1504. doi:10.1056/NEJMoa2114833
67. Vallentin MF, Granfeldt A, Meilandt C, Povlsen AL, Sindberg B, Holmberg MJ, et al. Effect of Intravenous or Intraosseous Calcium vs. Saline on Return of Spontaneous Circulation in Adults With Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 dic14;326(22):2268-76.
68. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 abril 14;386(15):1397-1408.

69. Aspvall K, Andersson E, Melin K, et al. Effect of an Internet-Delivered Stepped-Care Program vs. In-Person Cognitive Behavioral Therapy on Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms in Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(18):1863- 73. doi:10.1001/jama.2021.3839
70. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan vs. Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919- 29. doi:10.1001/jama.2021.18463
71. Gupta A, González-Rojas Y, Juárez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941- 50. doi:10.1056/NEJMoA2107934
72. Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2021;385(27):2520- 30. doi:10.1056/NEJMoA2111749
73. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, et al. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(11):1024- 33. doi:10.1001/jama.2021.13355
74. Fijen LM, Riedl MA, Bordone L, Bernstein JA, Raasch J, Tachdjian R, et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2022 marzo 17;386(11):1026- 33.
75. Lapergue B, Blanc R, Costalat V, Desal H, Saleme S, Spelle L, et al. Effect of Thrombectomy With Combined Contact Aspiration and Stent Retriever vs. Stent Retriever Alone on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 sep 28;326(12):1158-69.
76. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2021 feb 25;384(8):717-26.
77. Watterberg KL, Walsh MC, Li L, et al. Hydrocortisone to Improve Survival without Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1121- 31. doi:10.1056/NEJMoA2114897
78. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60. doi:10.1016/S0140-6736(20)32544-7

79. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):142- 52. doi:10.1056/NEJMoa2102383
80. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10348):273- 82. doi:10.1016/S0140-6736(22)01199-0
81. Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2021 julio 10;398(10295):121-30.
82. Jani AB, Schreibmann E, Goyal S, et al. 18F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10288):1895-1904. doi:10.1016/S0140-6736(21)00581-X
83. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021;396(10267):1994-2005. doi:10.1016/S0140-6736(20)32666-0
84. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10349):369- 79. doi:10.1016/S0140-6736(22)01212-0
85. Ghogawala Z, Terrin N, Dunbar MR, et al. Effect of Ventral vs. Dorsal Spinal Surgery on Patient-Reported Physical Functioning in Patients With Cervical Spondylotic Myelopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(10):942- 51. doi:10.1001/jama.2021.1233
86. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol Surv*. 2022 Jan;77(1):16–18. doi:10.1097/01.ogx.0000805168.83387.d5.
87. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, Bloch EM, Lau B, Shenoy AG, et al. Early Outpatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. *N Engl J Med*. 2022 mayo 5;386(18):1700-11.

88. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2021 enero 28;384(4):325-34.
89. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021 nov 11;385(20):1856-67.
90. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 dic 9;385(24):2252-63.
91. Mollerup A, Henriksen M, Larsen SC, et al. Effect of PEP flute self-care versus usual care in early covid-19: non-drug, open label, randomised controlled trial in a Danish community setting. *BMJ*. 2021 nov 24;375:e066952. doi:10.1136/bmj-2021-066952
92. Lewis G, Marston L, Duffy L, et al. Maintenance or Discontinuation of Antidepressants in Primary Care. *N Engl J Med*. 2021;385(14):1257- 67. doi:10.1056/NEJMoa2106356
93. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2022 marzo 15;327(11):1093]. *JAMA*. 2021;326(21):2161- 71. doi:10.1001/jama.2021.20714
94. CT or Invasive Coronary Angiography in Stable Chest Pain. *N Engl J Med*. 28 de abril de 2022;386(17):1591-1602.
95. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 feb 18;384(7):610- 18.
96. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan KC, et al. Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs. Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 feb 1;327(5):432- 41.
97. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 abril 22;384(16):1529- 41.

98. Renú A, Millán M, San Román L, Blasco J, Martí-Fàbregas J, Terceño M, et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs. Placebo Following Successful Thrombectomy on Functional Outcomes in Patients With Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke: The CHOICE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 marzo 1;327(9):826-35.
99. Puymirat E, Cayla G, Simon T, Steg PG, Montalescot G, Durand-Zaleski I, et al. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2021 julio 22;385(4):297-308.
100. Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, Uchida K, Beppu M, Toyoda K, et al. Endovascular Therapy for Acute Stroke with a Large Ischemic Region. N Engl J Med. 2022 abril 7;386(14):1303-13.