

REVISIÓN

Introducción a la investigación clínica en Dermatología. Un nexo entre clínica e investigación

I. García-Doval^a y L. Naldi^b

^aServicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. España.

^bCentro Studi GISED. Bérgamo. Italia.

Resumen. La investigación clínica es aquella que tiene como objetivo el estudio de pacientes para mejorar su atención. Favorece al sistema de salud, a los pacientes y a los clínicos y es la forma «natural» de investigación para estos últimos. Puede hacerse en centros grandes y pequeños. Para comenzar una investigación debe plantearse una pregunta y concretarla convirtiéndola en una pregunta PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* [resultado]). Cada uno de estos puntos debe ser definido con precisión. La pregunta se evaluará posteriormente mediante la regla FINER (factible, interesante, novedoso, ético y relevante). Si no es adecuada puede modificarse para mejorarla o descartarla. Si es una buena pregunta el siguiente paso será escribir nuestro protocolo, habitualmente con la ayuda de alguien formado en metodología de la investigación.

Palabras clave: investigación, proyectos de investigación, métodos de investigación, epidemiología, Dermatología.

INTRODUCTION TO CLINICAL RESEARCH IN DERMATOLOGY: THE LINK BETWEEN CLINICAL PRACTICE AND RESEARCH

Abstract. Clinical research involves studying patients with a view to improving their care. It enhances the health system, benefits both patients and physicians, and represents the «natural» form of investigation for physicians. It can be conducted at both large and small sites. On initiating a line of research, a specific question should be formulated in terms of PICO (patient, intervention, comparison, and outcome). Each of these components should be precisely defined. The question will subsequently be assessed using the FINER mnemonic (that is, whether it is feasible, interesting, novel, ethical, and relevant). If shortcomings are detected, the research question can be refined or rejected directly. When we have an appropriate question, the next step will be to write our protocol with the assistance of someone trained in clinical research methodology.

Key words: investigation, research projects, research design, epidemiology, dermatology.

Investigación clínica en Dermatología: nuestra posición única para realizarla

La investigación es, para muchos clínicos, algo ajeno y distante. ¿Tiene que ser así? ¿Puede cualquier dermatólogo hacer investigación clínica? Pongámonos en situación e imaginemos un día normal de consulta. Nuestro primer

paciente tiene urticaria crónica. ¿Son útiles los estudios diagnósticos? ¿Cómo podemos conseguir un control a largo plazo de sus síntomas? ¿Es posible predecir su pronóstico? El siguiente paciente, con dermatitis atópica, nos pregunta si puede tener un perro en casa, ¿qué le decimos? El tercero tiene una placa de morfea: ¿qué es mejor? ¿no hacer nada, indicarle corticoides, calcipotriol o fototerapia? Como clínicos nos hacemos diariamente muchas preguntas; debemos intentar contestarlas recurriendo a las mejores fuentes posibles¹. En ocasiones no encontraremos una respuesta adecuada, bien porque no exista, bien porque sea mejorable. En este caso estamos ante una pregunta de investigación clínica, ¿es posible responderla desde una consulta? Creemos que es perfectamente factible. Lo más importante es generar buenas ideas, ligadas a la práctica, y

Correspondencia:
Ignacio García Doval.
Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario de Pontevedra.
C/ Loureiro Crespo, 2.
36001 Pontevedra. España.
ignacio.garcia.doval@sergas.es

Aceptado el 27 de febrero de 2009.

esto está en manos de los clínicos. Su transformación en un proyecto de investigación exige conocimientos básicos de metodología de la investigación y un aprendizaje que puede obtenerse estableciendo colaboraciones.

¿Qué es la investigación clínica?: investigación clínica e investigación «básica»

Con frecuencia se asocia investigación con el estudio de los mecanismos de las enfermedades: incluyendo conocimientos de biología, bioquímica, fisiopatología, etc. Este tipo de investigación requiere conocimientos y medios propios de otras ciencias: es la investigación básica o «de laboratorio». Presupone que conociendo el mecanismo por el que se producen las enfermedades podremos predecir su comportamiento y saber cómo tratarlas. Para que esta forma de investigación dé resultado debemos tener una comprensión suficiente de cómo funciona lo que estudiamos, que nos permita predecir qué pasará si introducimos cambios. Entre los descubrimientos de ciencia básica y su aplicación clínica suele haber un periodo prolongado, porque debe comprobarse empíricamente la eficacia y seguridad de las innovaciones, y quizás por la propia distancia existente entre investigación básica y clínica. Este modelo ha dado lugar a avances importantes, pero puede no ser el más efi-

ciente. En ocasiones el camino empieza en sentido contrario: los hallazgos clínicos generan nueva investigación básica. Así ha ocurrido, por ejemplo, tras el descubrimiento clínico de la utilidad de los retinoides en el acné, o de la fototerapia en la psoriasis².

La investigación clínica es aquella que tiene como objetivo el estudio de personas enfermas (pacientes o ex-pacientes) para mejorar su atención. Goldstein y Brown la definían gráficamente como aquella en la que se puede dar la mano al paciente que se estudia³. La mayor parte de las preguntas de investigación clínica se refieren a la etiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, aunque también existen estudios sobre el propio sistema sanitario, e investigación secundaria en forma de revisiones sistemáticas. La herramienta principal de la investigación clínica es la epidemiología clínica. Tras observar la realidad, extraeremos normas que pueden aplicarse posteriormente a situaciones similares, aunque con frecuencia, por estar estudiando sistemas complejos, no entendamos perfectamente los mecanismos que subyacen a estas normas. Tiene la gran ventaja de que sus métodos nos resultan más próximos que los de otras formas de investigación y sus avances son aplicables muy rápidamente a la actividad diaria. Cuando un clínico se plantea investigar, la investigación clínica es la forma más «natural» y probablemente más eficiente (fig. 1).

La investigación clínica es tan relevante como la básica. Históricamente se suponía que el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad permitía deducir, por medio de la lógica, cómo tratar a los pacientes. Pero la Medicina es algo más que biología aplicada, y este salto de lo biológico al paciente puede ser demasiado grande. Existen muchos ejemplos de que, con frecuencia, no somos capaces de predecir adecuadamente las consecuencias, aparentemente lógicas, de nuestras intervenciones. Por ejemplo, en su momento se propuso que la talidomida, como inhibidor de la acción del factor de necrosis tumoral alfa, podría mejorar la necrólisis epidérmica tóxica. Sin embargo, en la práctica se demostró que, contrariamente a lo esperado, la talidomida aumentaba la mortalidad⁴. Otro ejemplo sería el desarrollo de fármacos que actúan sobre las células T por considerarlas el eje fisiopatológico de la psoriasis. En la práctica parece que otras opciones son más eficaces⁵. El gran avance de la Medicina llegó en el siglo XIX, cuando la actividad clínica comenzó a someterse al control empírico⁶. La investigación básica genera ideas para la clínica y viceversa, pero idealmente toda nuestra actividad médica debe someterse a la evaluación de sus efectos por medio de la investigación clínica.

¿Por qué hacer investigación clínica?

Para que la investigación cumpla su función de mejorar la situación de los pacientes es necesario un nexo estrecho entre clínica e investigación. Los problemas clínicos gene-



Figura 1. Nuestra práctica habitual es el «laboratorio natural» en el que se desarrolla la investigación clínica.

ran preguntas a pacientes y sanitarios; éstas son las que debe responder la investigación.

Para el sistema de salud la investigación clínica es útil: puede mejorar la eficiencia y eficacia del sistema, da satisfacción a los profesionales interesados en ella y genera prestigio. Si se considera la investigación como una inversión, la investigación clínica es la que dará resultados más seguros. Frente a la investigación básica es una apuesta conservadora: la buena investigación clínica siempre genera resultados aplicables, aunque su potencial de grandes descubrimientos pueda ser menor.

Para el profesional, conocer mejor los límites entre lo que sabemos y lo que ignoramos es instructivo, aumenta nuestra eficiencia, debería conllevar algún tipo de compensación laboral y, sobre todo, es atractivo y produce satisfacción.

Además, es importante que exista investigación clínica independiente. En la actualidad la investigación clínica tiene su origen, sobre todo, en la industria farmacéutica, que hace habitualmente estudios rigurosos, pero centrados en temas en los que hay expectativas de beneficio. Por eso, la mayor parte de los ensayos clínicos estudian unas pocas enfermedades comunes, y no es habitual la investigación sobre las que son infrecuentes o propias de países subdesarrollados. También es escasa la investigación sobre diagnóstico, pronóstico o sobre métodos de tratamiento no farmacológicos. La investigación clínica permite a los dermatólogos retomar las riendas de su especialidad y orientarla hacia los problemas que importan a pacientes y médicos⁷.

¿Puede hacerse investigación clínica en cualquier centro?

La investigación clínica no es exclusiva de grandes centros; puede hacerse en centros pequeños y existen ejemplos de trabajos relevantes que se han llevado a cabo en consultas privadas⁸. Los centros de complejidad intermedia ven el grueso de la patología de nuestra especialidad, y ahí es donde debería desarrollarse la mayor parte de la investigación clínica dermatológica.

Sin embargo, cuando los fenómenos que estudiamos son poco frecuentes, como en el ejemplo de la morfea, es necesario recurrir no sólo a centros especializados, sino a estudios colaborativos.

¿Cómo iniciarnos en investigación?

Casi todos los investigadores clínicos han empezado describiendo casos clínicos y series de casos. Éstas tienen un valor docente y facilitan recordar las manifestaciones de las enfermedades. Sólo son investigación cuando generan conocimientos nuevos, que pueden ser de varios tipos.

Ocasionalmente los casos clínicos descubren las formas más atípicas de enfermedad, aunque esto tiene poca relevancia en la actividad clínica habitual. La finalidad más importante de los casos clínicos y las series de casos (que pocas veces cumplen) es sugerir nuevas hipótesis, que luego deberán confirmarse con otro tipo de estudios. Por ejemplo, la descripción de series de casos de neumonía por *Pneumocystis* y de sarcoma de Kaposi atípico llevaron al descubrimiento del sida, o una serie de casos de angiomas que mejoran con propranolol⁹ a plantear la hipótesis de su utilidad terapéutica.

Si queremos dar el salto a la investigación clínica debemos aprender algunas nociones de Epidemiología. Como médicos, este conocimiento de Epidemiología clínica nos será útil para interpretar lo publicado y aplicarlo a nuestros pacientes¹⁰. Para realizar investigación clínica la Epidemiología es imprescindible¹¹. En muchos casos será preferible aprender unas nociones básicas y colaborar con expertos. Sólo si empleamos una metodología adecuada nuestros estudios darán respuesta a las preguntas clínicas de forma ética, clara y cómoda para pacientes e investigadores. Esperamos que este artículo, al menos, ayude a evitar estudios infructuosos.

Primer paso: ¿cómo empezar? La pregunta de investigación

Independientemente de la magnitud de nuestra investigación el procedimiento a seguir es el mismo. El primer paso es plantearnos una pregunta de investigación. Si no la tenemos clara nuestros planes serán vagos y es poco probable que consigamos acabar un estudio.

¿De dónde surgen las preguntas de investigación?

La investigación clínica surge de nuestro trabajo diario. Es un buen hábito hacerse preguntas clínicas durante nuestras consultas, apuntarlas e intentar contestarlas¹⁰. Otros ingredientes necesarios para que surjan buenas preguntas son: un buen conocimiento de la literatura sobre un tema, cierto grado de escepticismo y discutir sobre cuestiones clínicas (frecuentemente enmarcado en la docencia). Las preguntas pueden surgir del análisis crítico de nuestra forma de trabajar, de desafiar las ideas establecidas (especialmente las más tradicionales sin un origen experimental claro), de observar discrepancias entre lo que leemos y lo que vemos en nuestros pacientes, de la variación regional en la práctica, de los temas polémicos, de las observaciones curiosas o de la aplicación de nuevas tecnologías^{12,13}. Sugérimos al lector que se tome su tiempo para pensar en ejemplos de cada una de las fuentes de ideas anteriores.

También se pueden encontrar gérmenes de inspiración al final de la discusión de cualquier artículo, donde debe justificarse la importancia clínica de los hallazgos y, con frecuencia, se proponen ideas para nuevos estudios.

Hay otras fuentes que facilitan encontrar lagunas en nuestro conocimiento. Las revisiones Cochrane y los informes de las agencias de evaluación de tecnologías resumen lo que se sabe sobre un tema y sugieren las necesidades de investigación sobre el mismo, así como los errores a evitar. Por último, existen iniciativas para priorizar la investigación relevante para pacientes y médicos, como la *James Lind Alliance*¹⁴ o la *Database of Uncertainties about the effects of treatments*¹⁵. En ambas se puede participar como autores de preguntas y son excelentes fuentes de preguntas de investigación.

Concretando la pregunta. ¿Qué es una pregunta PICO?

Si tenemos una pregunta el siguiente paso es concretarla. Las preguntas suelen ser inicialmente vagas: ¿cómo va la ciclosporina en los atópicos? o ¿qué método es el mejor para confirmar una oncomicosis? La medicina basada en la evidencia ha desarrollado una metodología para facilitar la respuesta a las preguntas clínicas. Aunque no se creó pensando en la investigación, es aplicable en este contexto.

El primer paso es convertir esta pregunta vaga en una pregunta clínica de 4 partes (pregunta PICO)¹⁰. El creador del acrónimo, David Sackett, recomienda que en Chile se le añada una T (de tiempo) al final (PICOT), tras utilizarlo en una conferencia que suponemos tan inolvidable como el acrónimo. Para crear una pregunta PICO hay que definir los pacientes a los que la pregunta se refiere (P), la intervención o exposición cuyo efecto queremos estudiar (I), con qué grupo queremos comparar (C) y el resultado

(*outcome* [O]) que valoraremos (tabla 1). La regla se creó para preguntas de terapéutica, por lo que no encaja tan bien con otros tipos¹⁰. Así, el término «paciente» puede sustituirse por otro sujeto de estudio (biopsia, médico, consulta, etc.) y hay preguntas descriptivas para las que no existe comparación explícita.

Formular la pregunta de esta forma hace más fácil encontrar su respuesta. Sugerimos al lector que intente formular las preguntas del primer párrafo de este artículo como preguntas PICO y que busque su respuesta. Si no hay una respuesta a nuestra pregunta, o ésta puede ser mejorada, estamos ante una pregunta de investigación clínica.

El salto de la clínica a la investigación nos obliga a algunos cambios, como intentar que cada uno de los términos de la pregunta sea tan preciso y cuantificable como sea posible. La definición de los casos es un buen modelo. Por ejemplo, para nuestra práctica diaria es adecuada la definición que todos tenemos de rosácea. Pero si queremos hacer un estudio: ¿incluiremos al que sólo tiene cuperosis?, ¿y los casos de rinofima? Las definiciones empleadas en estudios epidemiológicos requieren ciertos refinamientos para que cualquiera entienda qué pacientes describimos. Esto es especialmente cierto cuando no existen pruebas diagnósticas que sirvan como estándar, o cuando nos aproximamos a los límites entre enfermedad y normalidad¹⁶. También debemos definir con precisión la intervención, comparación y resultado que queremos medir, empleando, si es posible, métodos que hayan sido validados previamente.

Mi pregunta de investigación ¿es buena? (FINER)

Ya tenemos una pregunta sin respuesta y con una forma adecuada. La tentación es lanzarse a recoger datos. ¡No se ha de caer en este error! Antes de embarcarse de forma

Tabla 1. La pregunta PICO¹⁰: ejemplos de preguntas

Paciente (o sujeto de estudio)	Intervención	Comparación	Outcome (resultado)
En un paciente con rosácea	el uso de un fotoprotector	comparado con no usarlo	¿disminuye el número de pústulas?
Los nevus intradérmicos	que extirpamos mediante afeitado	comparados con las exéresis clásicas	¿tienen un mayor riesgo de recurrencia?
En los colegios de mi zona	¿cuáles son las instrucciones que se dan a los niños con molusco?		
Los pacientes psoriásicos tratados con fototerapia	UVB de banda estrecha	o PUVA,	¿cuál prefieren?
Los jóvenes	que comen chocolate	comparados con los que no lo comen	¿tienen más acné?

Obsérvese que «paciente» puede sustituirse por otro sujeto de estudio y que hay preguntas descriptivas para las que no hay comparación explícita. La regla se creó para preguntas de terapéutica; por ello, puede funcionar peor con otros tipos¹⁰.

apresurada en un estudio conviene repasar el potencial de nuestra pregunta y madurarla. Sólo si se pueden esperar resultados valiosos merece la pena ir más allá. La regla FINER nos ayudará a valorarla: una buena pregunta es factible, interesante, novedosa, ética y relevante¹³ (tabla 2).

Para saber si una pregunta es novedosa es necesaria una recopilación adecuada del saber previo. Los estudios importantes con frecuencia se inician con una revisión sistemática, que ya de por sí es un trabajo de investigación. También es destacable la relevancia de la pregunta: las mejores son aquellas cuya respuesta conducirá a algún cambio en nuestra manera de trabajar. Escribir nuestra pregunta, reflexionar sobre ella y comentarla con compañeros ayudará a mejorarla. Aunque inicialmente nuestra pregunta no pase la prueba FINER, esta regla nos indicará los puntos que debemos mejorar para alcanzar una buena pregunta.

Si nuestra pregunta ya está bien definida es el momento de valorar el mejor diseño para nuestro estudio y hacer un protocolo. En la mayor parte de los casos debemos buscar la colaboración de alguien con conocimientos de metodología. Igual que nadie se lanza a operar un tumor sin haber aprendido antes, no es razonable intentar reinventar o improvisar los métodos de investigación.

Segundo paso: organizando un estudio. El protocolo

Para organizar un estudio es necesario escribir un protocolo. En función de la complejidad del estudio un protocolo puede ser desde un par de folios «de uso interno» (por ejemplo, para hacer una serie de casos) hasta varios libros en el caso de ensayos clínicos multicéntricos.

Se debe evitar la participación en estudios de investigación que no tengan un protocolo escrito. ¿Por qué hacemos esta afirmación tan categórica? En primer lugar, la Declaración de Helsinki para proteger a los pacientes establece que «el proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación»¹⁷. Esta declaración es la base de toda la normativa legal, y las revistas científicas exigen que lo publicado se ajuste a ella.

Un segundo motivo es proteger un bien valioso: el tiempo y los recursos médicos. Desarrollar un protocolo escrito nos obligará a considerar muchos aspectos de nuestro estudio antes de pasar a la acción. En esta etapa nuestro objetivo debe ser buscar posibles problemas en el desarrollo del estudio para evitarlos o minimizarlos. Cuando un estudio está en proyecto es fácil introducir cambios que puedan mejorarlo. A medida que va avanzando cualquier cambio se va haciendo más difícil. ¿Cuántas veces hemos visto ejemplos de estudios en los que tras recoger datos durante meses se descubre que falta algo fundamental y no se puede llegar a ninguna conclusión?, ¿o trabajos sin un objetivo claro, que

Tabla 2. La regla FINER

<i>Factible</i>	¿Será factible contestar nuestra pregunta? Debemos tener los medios y conocimientos necesarios, ver suficientes sujetos de estudio (o, mejor dicho, suficientes resultados) y la pregunta no debe ser demasiado vaga o amplia
<i>Interesante</i>	¿Tiene la pregunta interés para el investigador?: invertiremos mucho tiempo en ella y conviene que nos satisfaga
<i>Novedosa</i>	¿Genera información nueva? ¿Mejora la información existente al evitar posibles errores de los estudios previos?
<i>Ética</i>	¿Podemos responderla respetando los principios éticos y atendiendo a nuestras obligaciones con los pacientes?
<i>Relevante</i>	¿Cambiará nuestra forma de trabajar en la clínica o en la investigación?

Modificada de Hulley et al¹³. Una pregunta de investigación es buena si se puede contestar cumpliendo los 5 requisitos que forman el acrónimo. Si nuestra pregunta no cumple estas condiciones es probable que pueda modificarse para hacer que las cumpla. Se debe intentar evaluar las preguntas que se han convertido en PICO.

parecen no acabar nunca? La buena planificación puede parecer más laboriosa al principio, pero a la larga hará que nuestro estudio sea ético, útil y más cómodo y gratificante.

Por último, es necesario tener un protocolo escrito para conseguir autorización ética y para solicitar financiación. A la hora de escribir los resultados de nuestro estudio el protocolo también será un excelente guión.

La estructura de un protocolo nos ayuda a conocer los aspectos que hay que definir y nos sirve también para señalar las técnicas que hay que dominar¹⁸ (tabla 3). Aunque hagamos un protocolo reducido para un estudio muy sencillo es conveniente repasar cada uno de los puntos, porque nos aportará ideas y evitará errores.

Un aspecto central es la elección del diseño del estudio: la mayor parte de las veces dependerá del tipo de pregunta que queramos estudiar (tabla 4). Los investigadores noveles deben ser astutos y empezar haciendo estudios que no duren mucho tiempo. Esto es más fácil si se estudian enfermedades frecuentes y se hacen estudios de corte, casos y controles o cohorte retrospectivos y se escogen preguntas de investigación que puedan contestarse con estos diseños. Los estudios de cohortes y ensayos clínicos son mucho más complejos en su ejecución; son apropiados para un entorno donde haya experiencia y recursos.

Hay otros aspectos importantes para un investigador clínico, desde la capacidad de organizar el trabajo de un grupo, incluyendo la definición clara de las responsabilidades y la autoría de las publicaciones resultantes, hasta cómo difundir los resultados escribiendo una comunicación o un artículo^{19,20}. En la bibliografía hemos incluido textos bási-

Tabla 3. El mapa práctico del saber epidemiológico: cómo se relacionan las partes de un protocolo con conocimientos teóricos necesarios para producirlo

<i>Puntos del protocolo</i>	<i>Conocimientos teóricos relevantes</i>
Título y colaboradores	
Antecedentes y justificación del estudio	Epidemiología clínica: preguntas clínicas, revisiones sistemáticas
Objetivos e hipótesis	Contraste de hipótesis
Métodos:	
Descripción del estudio	Epidemiología general: diseños de estudios
Diseño	
Localización	Medición de frecuencia y asociación
Población de estudio	
Intervención (si la hay)	
Variables a medir: exposición, variables de confusión, resultado	Relaciones entre variables: azar, sesgo, confusión, asociación, causa
Población de estudio	Muestreo e inferencia. Generalización
Criterios de inclusión y exclusión	Definición de caso. Sesgos
Población de referencia: muestreo	
Procedimientos	
Inclusión de pacientes y seguimiento	
Mediciones	Error de medición
Métodos de laboratorio	Creación de cuestionarios
Recogida y proceso de datos	Gestión de datos
Análisis de datos	Estadística: la valoración del azar y la confusión
Tamaño muestral	Cálculo del tamaño muestral
Consideraciones éticas: consentimiento informado, evaluación ética	Ética
Consideraciones logísticas: tiempo, recursos, responsabilidades	Financiación
Referencias	

Tabla 4. Elección del tipo de estudio según el tipo de pregunta de investigación

<i>Tipo de pregunta de investigación</i>	<i>Tipo de estudio</i>
Prevalencia o carga de enfermedad	Estudio de corte
Etiología	Estudios de cohorte o casos y controles
Diagnóstico	Estudio de corte
Pronóstico	Estudio de cohorte
Tratamiento	Ensayo clínico

Ésta es una guía simple, que admite variaciones.

cos para aquellos que quieran aprender sobre estos temas^{7,10,13,19,20}.

En resumen, la idea principal de este artículo es que debe existir una investigación cercana a la clínica. Si un clínico se plantea realizar investigación, la investigación clínica debe ser su primera opción. Por ello, proponemos que todos los dermatólogos, y especialmente los dermatólogos en formación, deben ser capaces de generar preguntas de investigación (PICO), hacer una valoración inicial de las mismas (FINER), poder refinarlas y saber que, si quieren contestarlas, el siguiente paso es contar con apoyo metodológico.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Williams HC, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, editors. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing/BMJ Books; 2008.
2. Rees J. Complex disease and the new clinical sciences. *Science*. 2002;296:698-700.
3. Goldstein JL, Brown MS. The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered—but still beloved. *J Clin Invest*. 1997;99:2803-12.
4. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998; 352:1586-9.
5. Sabat R, Sterry W, Philipp S, Wolk K. Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clin Dermatol*. 2007;25: 504-9.
6. Wulff H, Pedersen S, Rosenberg R. Philosophy of medicine: an introduction. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1986.
7. Naldi L. Metodi di ricerca clinica in dermatologia. Brescia: ISED; 1998.
8. Penso-Assathiany D, Flahault A, Roujeau JC. Verrues, piscine et atopie: etude cas-temoin realisee en cabinet de dermatologie liberale. *Ann Dermatol Venereol*. 1999;126: 696-8.
9. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358:2649-51.
10. Sackett DL. Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1991.
11. Haynes RB. Clinical epidemiology: how to do clinical practice research. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
12. Crombie IK, Davies HTO. Developing the research question. *Research in health care: design, conduct, and interpretation of health services research*. New York: Wiley; 1996. p. 44-64.
13. Hulley SB. Designing clinical research. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
14. The James Lind Alliance. Disponible en: <http://www.linda-alliance.org>.
15. National Health Service. Database of Uncertainties about the effects of treatments (DUETs). Disponible en: <http://www.duets.nhs.uk>.
16. Williams HC. Defining cases. En: Williams HC, Strachan DP, editors. The challenge of dermato-epidemiology. Boca Raton: CRC Press; 1997. p. 13-23.
17. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Disponible en: <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>
18. Rodríguez del Águila MM, Pérez Vicente S, Sordo del Castillo L, Fernández Sierra MA. Cómo elaborar un protocolo de investigación en salud. *Med Clin (Barc)*. 2007;129: 299-302.
19. Huth EJ. Writing and publishing in medicine. 3th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
20. Hall GM. How to write a paper. 4th ed. Malden, Mass: Blackwell Publishing; 2008.