

USO DE ANTIBIÓTICOS EN EL MANEJO EXPECTANTE DE LA RUPTURA PEMATURA DE MEMBRANAS PRETÉRMINO (RPMp): POR QUÉ NO

MARIA CRISTINA BARCO B.
Especialista en obstetricia y ginecología
JOHN JAIRO ZULETA TOBÓN

Especialista en obstetricia y ginecología
Magister en Epidemiología
Docentes departamento de Obstetricia y Ginecología
Universidad de Antioquia

INTRODUCCIÓN

No conocemos el porcentaje de mujeres que por cualquier motivo reciben antibióticos durante su embarazo, pero parece que tal cifra va en aumento, a pesar que desde hace varios años se viene hablando de la necesidad urgente que existe de evaluar la asociación potencial entre la exposición prenatal a los antibióticos y la sepsis neonatal debida a patógenos resistentes. Aunque los antibióticos han demostrado ser exitosos para reducir la incidencia de la infección por estreptococo del grupo B, no se deben subestimar los efectos adversos del uso generalizado e indiscriminado de ellos, pues se sabe que su uso prolongado, particularmente de los de amplio espectro, tienen una alta probabilidad de seleccionar bacterias altamente resistentes¹. Este uso excesivo de antibióticos de amplio espectro por periodos prolongados se podría mirar como una «selección no natural».

Por muchos años los neonatólogos en países industrializados en Norte América, Europa y Australia han estado informando problemas con bacterias multiresistentes, como el *Staphylococcus auerus* meticilino

resistente (MRSA) y con bacilos gram negativos que producen beta lactamasa de espectro extendido. Reportes similares están ahora apareciendo provenientes de los países en vía de desarrollo. Es por lo tanto importante que las recomendaciones que se hagan sobre el uso de antibióticos durante el embarazo tengan en cuenta este problema creciente de la resistencia y evalúen el riesgo-beneficio.

Para llegar a una conclusión valedera sobre este interrogante se requeriría una muestra muy grande para identificar suficientes neonatos con sepsis confirmada y evaluar su respuesta al tratamiento antibiótico y la frecuencia de gérmenes resistentes cuando se usó y cuando no se usó antibiótico durante el embarazo. Se han efectuado algunos trabajos que han tratado de aproximarse a esta respuesta, entre ellos llama la atención la investigación realizada por Mercer y colaboradores publicada en 1999, en la que se evaluó el efecto del uso de antibióticos ante parto e intraparto en la aparición de sepsis neonatal resistente a antibioticos². En un periodo de 6 meses se obtuvieron 96 neonatos que cumplían los criterios para hacer el diagnóstico y se encontró que el 45% de estos pacientes tenían patógenos resistentes a la ampicilina, y que era más común esta resistencia en los neonatos que habían sido expuestos a antibióticos anteparto e intraparto. Desafortunadamente no se informó en forma consistente la sensibilidad antimicrobiana y la resistencia a algunos agentes, como la eritromicina. Se concluyó en este trabajo que el tratamiento materno con antibióticos se asoció con sepsis neonatal por organismos resistentes a ampicilina y a antibióticos administrados a la madre. En sus comentarios los autores expresan que «aunque nos preocupa que la exposición prenatal a antibióticos parece estar asociada con una proporción mas alta de patógenos resistentes, nuestro estudio no prueba la presencia de una relación causa-efecto. Nuestros hallazgos deberán estimular a otros investigadores que están estudiando los beneficios potenciales de un tratamiento antibiótico durante el embarazo, a evaluar en forma prospectiva el efecto de



su intervención en la incidencia de sepsis resistente a antimicrobianos. Por lo tanto, en ausencia de riesgo demostrado no debemos evitar tratamientos antenatales debido a un aumento del riesgo de resistencia a antibióticos, si ocurriera la infección. Alternativamente, no recomendamos el uso de antibióticos donde no se ha demostrado una reducción en la morbilidad materna o neonatal».

Cabría entonces hacer la siguiente pregunta: Si no se ha demostrado el aumento de resistencia a antibióticos en la sepsis neonatal con el uso de antibióticos durante el embarazo, debido a que **no se han efectuado trabajos con validez** que lo demuestren, ¿significa esto que se tiene vía libre para utilizarlos?

El trabajo efectuado por la doctora Sara Kenyon y colaboradores: Antibióticos de amplio espectro en la ruptura prematura de membranas pretérmino: investigación clínica con asignación aleatoria. ORACLE I³, del cual se profundizará más adelante, no tuvo dentro de sus objetivos la evaluación de la resistencia neonatal a los antibióticos. El trabajo de Mercer y colaboradores⁴, que fue el segundo trabajo en número de pacientes considerado en esta revisión, tampoco lo evaluó.

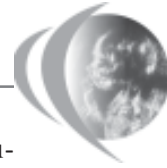
Si se tiene en cuenta el otro comentario que hicieron Mercer y colaboradores en el trabajo de 1999: «no recomendamos el uso de antibióticos donde una reducción en la morbilidad materna o neonatal no ha sido demostrada», se podrían plantear varias preguntas: ¿Está demostrada la disminución de la morbilidad neonatal con el uso de antibióticos en la RPM? ¿Logró el metanálisis de la colaboración Cochrane⁵ demostrar esto sin ninguna duda? ¿Existen trabajos a nivel local que al menos sugieran que existe esta disminución de la morbilidad neonatal?

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN ACTUAL

La recomendación actual de emplear rutinariamente los antibióticos en la ruptura prematura de membranas pretérmino (RPMOP) se fun-

damenta en los hallazgos encontrados en algunos estudios observacionales, en algunos experimentos clínicos y ante todo en las recomendaciones dadas por un metanálisis de la colaboración Cochrane¹ que concluye que «la administración de antibióticos después de la RPMOP se asocia a una prolongación del tiempo del parto y a una reducción de los marcadores de morbilidad neonatal. Estos datos sustentan el empleo rutinario de antibióticos en RPMOP. La elección del antibiótico a emplear es menos clara por contar con menos datos disponibles. La Co amoxicilina (Clavulónico más Amoxicilina) se debería evitar en mujeres en riesgo de parto prematuro debido al aumento del riesgo de enterocolitis necrotizante neonatal. A partir de la información disponible, la eritromicina sería la mejor elección»

En primer lugar es importante profundizar en el metanálisis antes de aceptar la recomendación. Cuando se hacen investigaciones en salud es imposible incluir a todos los individuos que en el mundo padecen la condición en estudio, por lo tanto es necesario trabajar con muestras que representan a toda la población y aceptar que lo que se encuentra en ellos es inferible a toda población. Los resultados numéricos de estos estudios pueden tener una de tres explicaciones: la primera es que ellos sean un fiel reflejo de la realidad que se presenta en la población, la segunda es que los errores sistemáticos de la investigación, sesgos, desviaron la verdad y por lo tanto no son representativos de lo que sucede en la población y la tercera es que los hallazgos se dieron por efecto del azar del muestreo. Con el fin de evitar la segunda posibilidad, los estudios se deben conducir con rigor metodológico y el lector puede analizar el cumplimiento de ese método científico con el fin de hacer un juicio con respecto a la validez del estudio. La tercera posibilidad, el azar, se mide con métodos estadísticos que calculan la probabilidad de que los hallazgos se hayan dado por simple azar (valor de p e intervalos de confianza). Cuando se hacen estudios con mues-



tras pequeñas no es infrecuente encontrar que algunas diferencias numéricamente importantes entre los grupos se consideren como no significativas estadísticamente, precisamente porque el bajo número de individuos con que se trabajó no permite descartar que el azar explique el resultado. El poder de un estudio es la probabilidad de que el estudio de la muestra detecte una diferencia que realmente existe entre los grupos. Un poder insuficiente lleva a concluir de manera equivocada que no existe diferencia en los tratamientos aunque esa diferencia realmente sí existe. El poder del estudio se incrementa aumentando el tamaño de la muestra. Debido a las dificultades de hacer investigación en seres humanos y a la relativa baja frecuencia de los eventos, muchos estudios trabajan con muestras pequeñas que no permiten descartar que los resultados se deban al azar. La razón de ser del metanálisis es reunir esos resultados con el fin de aumentar el poder.

El metanálisis de Sara Kenyon para la colaboración Cochrane con respecto al empleo de antibióticos en pacientes con RPMOP reunió más de 6.000 mujeres de 22 estudios, aunque no todos aportaron información para cada una de los 28 desenlaces evaluados⁵. Los autores informaron que los antibióticos disminuyen el riesgo de corioamnionitis en un 43% (12 estudios), los nacimientos ocurridos antes de 48 horas en un 29% (7 estudios), los nacimientos antes de 7 días en un 20% (6 estudios), la infección neonatal en un 32% (11 estudios), el empleo de surfactante en un 17% (un estudio) y las anomalías cerebrales mayores detectadas al egreso por ecografía en un 18% (12 estudios).

Los estudios incluidos en el metanálisis no solo emplearon mujeres en edades gestacionales (entre 20 y 37 semanas) y métodos de diagnóstico muy diferentes (diagnósticos netamente clínicos hasta confirmaciones con amniocentesis y cultivos), sino el tipo antibiótico (10 estudios evaluaron penicilinas de amplio espectro solas o en combinación, 5 evaluaron macrólidos solos o en combinación y uno utilizó

gentamicina o clindamicina), su vía de administración (5 estudios con antibiótico oral, 6 con combinación oral y venosa) y la dosis y duración del tratamiento (desde menos de un día con sólo dos dosis hasta 10 días o incluso hasta la terminación del embarazo), situación que dificulta decidir cuál antibiótico, cuál dosis o cuál esquema terapéutico es el más adecuado, cuando se extraen conclusiones generales agrupando todo esto como «la administración de antibióticos en la RPMOP».

La presentación de resultados y las conclusiones se hacen con el análisis de «algún antibiótico contra placebo», con todas las variabilidades anotadas, y a partir de tal análisis los autores en su conclusión resaltan los aspectos positivos encontrados (corioamnionitis, nacimientos ocurridos antes de 48 horas, nacimientos antes de 7 días, infección neonatal, empleo de surfactante, anormalidades cerebrales mayores detectadas al egreso por ecografía), pero no presentan los desenlaces en los cuales no se obtuvo ninguna diferencia entre los grupos: infección materna después del parto y previo al alta, nacimientos antes de las 37 semanas, recién nacidos con peso inferior a 2500 gramos, necesidad de cuidado intensivo neonatal, síndrome de dificultad respiratorio neonatal, número de neonatos que requirieron ventilación y mortalidad perinatal, que posiblemente tengan más importancia. Al evaluar los estudios individuales se encuentra que muchos de ellos en forma individual no lograron demostrar que las diferencias detectadas no fueran explicadas por el azar. Específicamente, y como ejemplo, al evaluar el efecto en los 11 estudios sobre la infección neonatal que incluye neumonía, se aprecia que se emplearon 8 antibióticos diferentes y en forma individual ninguno mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Los autores del metanálisis recomiendan el empleo de eritromicina, antibiótico que aunque fue el estudiado en 5 investigaciones, no todas



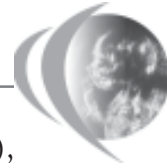
evalúan la totalidad de los desenlaces considerados en el metanálisis, por lo tanto algunas de las conclusiones más relevantes se obtienen a partir de lo encontrado en una sola de ellas. El único beneficio común a la eritromicina y el grupo «algún antibiótico» es el nacimiento antes de 48 horas, en los otros no demuestra que exista ninguna ventaja de emplearlo. «Llamativamente», la eritromicina alcanza algunas diferencias estadísticamente significativas que la agrupación «algún antibiótico» no había demostrado: disminución del 4% en los hemocultivos positivos y disminución del 13% en el número de neonatos que requieren oxígeno, desenlaces intermedios con posiblemente, poca importancia clínica comparados con otros en los cuales no muestra ningún efecto. Pero lo más importante es tener en cuenta que este antibiótico no muestra beneficios en la mayoría de los 28 desenlaces clínicos evaluados en el metanálisis.

Un aspecto a tener en cuenta es que los resultados de los metanálisis son influenciados por el tamaño de la muestra de los estudios incluidos: a mayor tamaño del estudio, más influencia tendrá él dentro de los resultados finales. De los estudios incluidos, la mayoría eran pequeños. El estudio de Kenyon³ (ORACLE) aportó 4826 pacientes y el de Mercer⁴ 614. La recomendación de la eritromicina se fundamenta en la reunión de los estudios que la evaluaron, pero que está bastante influenciada por el estudio ORACLE³. Esto lleva a que el segundo aspecto indispensable para tomar una decisión es conocer y analizar el estudio ORACLE.

A pesar de lo impactante que pueda parecer este estudio, las manipulaciones metodológicas detectadas llaman a cuestionar la validez de sus resultados⁶: se planeó un estudio para evaluar la utilidad de los antibióticos en el parto prematuro en general y no se encontró utilidad. A partir de esto los autores dividieron la presentación de los resultados en dos trabajos supuestamente independientes, mujeres con

membranas íntegras y mujeres con membranas rotas, con lo cual tampoco se encontró diferencias con el empleo de los antibióticos. Al realizar un análisis adicional, no planeado en el protocolo, en el cual se excluyeron los embarazos gemelares en el grupo de ruptura de membranas encontraron la diferencia buscada. Toda esta modificación convierte este trabajo en un cuestionable análisis de subgrupo, cuyas conclusiones se deben asumir más como hipótesis a confirmar que como verdades confirmadas⁷. El estudio también ha tenido cuestionamientos serios porque no presenta el cálculo del tamaño de muestra y por la realización de múltiples análisis preliminares de los datos: en el mismo informe del mencionado metanálisis, ante la afirmación de un comentarista de que el estudio da la sensación de que el momento de cierre fue cuando se recolectó el número de pacientes necesarios para encontrar alguna diferencia estadísticamente significativa, la autora replica que el reclutamiento se hizo hasta que se acabaron los fondos para el estudio⁵, argumento poco ortodoxo para planear y conducir un estudio. El estudio ORACLE se diseñó para evaluar un desenlace compuesto por la aparición de alguno de las siguientes complicaciones: muerte antes del alta, enfermedad pulmonar crónica o anomalía mayor en la ecografía cerebral al alta y no detectó ninguna diferencia con el empleo de los antibióticos. Aunque en el grupo de eritromicina hubo menos cultivos positivos, los ingresos a UCI, la necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad no fue diferente del placebo, resultados clínicos mucho más importantes que la presencia de un hemocultivo positivo.

El tercer elemento necesario en la discusión de esta situación tiene que ver con la diferencia importante, a veces no reconocida, entre lo que es estadística y lo que es clínicamente significativo y en la misma dirección la interpretación de los resultados presentados en términos absolutos y en términos relativos. El metanálisis encontró que el riesgo relativo (RR) para la infección neonatal que incluye la neumonía de



«algún antibiótico» contra el placebo es de 0.68 (IC 95% 0.53-0.87), es decir, una disminución estadísticamente significativa del 32% en el riesgo. Estos resultados se obtuvieron a partir de la unión y ponderación de 11 estudios en los que de 776 mujeres que recibieron «algún antibiótico», 91 (11.7%) tuvieron hijos con infección neonatal y de las 799 que recibieron placebo, 124 (15.5%) tuvieron igual desenlace, es decir, hubo una disminución absoluta de 3.8%. Aunque una disminución en términos relativos de 32% parece bastante atractiva, saber que la disminución real es de 3.8% en la frecuencia de la infección puede hacer cambiar la opinión. Un ejercicio similar se puede hacer con el resultado que sustenta la recomendación de la eritromicina en el estudio ORACLE: en las 1111 mujeres con embarazo único que recibieron eritromicina se presentaron 125 (11.2%) casos del desenlace compuesto comparado con 166 (14.4%) en las 1149 que recibieron placebo (p 0.02). Si esta información fuera válida, se tendría una reducción absoluta de 3.2%, que también se puede expresar como que es necesario administrar eritromicina a 33 mujeres para prevenir un caso de desenlace compuesto [Número Necesario a Tratar NNT = 100/(14.4-11.2)].

INFORMACIÓN LOCAL

Con respecto a la pregunta que hace referencia a trabajos locales, se presentan los resultados de un estudio descriptivo prospectivo efectuado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl sobre la morbilidad neonatal con el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas pretérmino sin el uso de antibióticos que incluyó 36 madres con ruptura de membranas comprobada entre las semanas 26 y 33 más 6 días. En este trabajo el 77.8% de los recién nacidos tuvieron un Apgar mayor de 6 al minuto y el 94.4% mayor de 6 a los 5 minutos, el 83.4% tuvieron una edad gestacional de 32 a 34

semanas al momento del parto con una mediana de 33 semanas. Para la selección de las características a evaluar en el estudio se tuvieron en cuenta las mismas que se presentan en los trabajos de Mercer y de Kenyon. A continuación se confrontan los resultados encontrados en el HUSVP con los presentados en estos dos trabajos, aclarando que este análisis requiere un mayor seguimiento, porque la información de los otros dos tiene mucho mayor tamaño de muestra y fueron ensayos clínicos con asignación al azar.

El parto ocurrió antes de los 7 días en el 55.6% de las pacientes del HUSVP, en el 60.9% de las pacientes con eritromicina de Kenyon y en el 75.6% de las que recibieron antibióticos en el trabajo de Mercer. A pesar de que las pacientes del HUSVP no tuvieron antibióticos, el porcentaje que tuvo parto antes de una semana fue menor que el de las pacientes de los trabajos en que se utilizó antibióticos.

El periodo de latencia fue mayor de una semana en el 44.4% de las pacientes en el HUSVP, porcentaje algo mayor que el obtenido por Mercer en el grupo con antibióticos (40%) y que el de Kenyon que fue de 39.1%. La mediana del periodo de latencia fue de 5.3 en el HUSVP y de 6.1 en el grupo con antibióticos de Mercer. En el estudio de Mercer, 27% del grupo con antibióticos tuvieron parto antes de las 48 horas y en el de Kenyon 34.8%, cifras superiores a las del estudio del HUSVP: 16.7%. Esto sugiere que con el manejo que se está haciendo sin antibióticos se puede obtener una latencia similar pero con una mayor proporción de nacimientos después de las 48 horas a la que se obtuvo en los protocolos con uso de antibióticos.

En cuanto al peso al nacer, Mercer encontró una media de 1549g +497g en los que habían recibido antibióticos y Kenyon una media de 2102 +766g y una mediana de 2070 (rango:440-4420) y el estudio local una media de 1768(+331.5) y una mediana de 1832 (rango 895-2300), o sea un peso promedio al momento de nacer mayor que el de



Mercer y una mediana levemente inferior a la de Kenyon, pero se debe tener en cuenta que en el trabajo de Kenyon se incluyeron neonatos que llegaron a una edad gestacional mayor de 35 semanas, en cambio en nuestro protocolo cuando hay RPMOP la gestación se termina siempre de manera electiva a las 34-35 semanas.

La frecuencia del síndrome de dificultad respiratoria (41.7%) fue muy similar a la del trabajo de Mercer (40.5%), pero muy superior al de Kenyon, (19.8%), aunque en este último también fue muy bajo el porcentaje de síndrome de dificultad respiratoria en las pacientes manejadas con placebo (21.7%), tal vez porque se usó como criterio diagnóstico el SDR comprobado por rayos X, en cambio en nuestro trabajo el diagnóstico fue clínico. El porcentaje de niños que requirieron ventilación fue mucho menor en nuestros neonatos (8.3%) que en los de Kenyon (21.7%); Mercer no mencionó este resultado. En nuestro trabajo el 19.4% de los neonatos requirieron hospitalización en UCI, el 11.1% quedó de entrada con la madre y el resto en cuidados intermedios y básicos.

De los 36 neonatos hubo 6 con infección (16.2%). De estos, 5 tuvieron sepsis (13%, 2 de ellos además con neumonía) y 1 tuvo neumonía sin sepsis. De estos 6 neonatos, solo 2 tuvieron hemocultivos positivos (5.6% del total de neonatos). Sólo un neonato (2.8%) tuvo enterocolitis. La sepsis neonatal comprobada fue mayor en el HUSVP (13%) que la reportada en el trabajo de Mercer (5.4%) y no se menciona esta variable en el de Kenyon. Sin embargo llama la atención que en las pacientes a quienes no se les dio antibióticos en el trabajo de Mercer, que serían equiparables con todas las pacientes del HUSVP, se presentó la sepsis neonatal en un porcentaje mucho menor también (6.4%), lo que sugeriría que algo diferente a los antibióticos estaría contribuyendo a la aparición o cuantificación de los neonatos con sepsis en el HUSVP. Una situación similar ocurre con la neumonía. En nuestras pacientes se

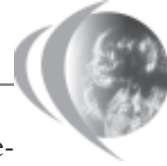
presentó en el 8.3% contra 1.7% de las del grupo de antibióticos de Mercer. Se debe tener en cuenta que los criterios que tuvieron en ese trabajo para hacer el diagnóstico de neumonía fueron más estrictos y restrictivos que los aplicados por nosotros.

Se le realizó ecografía cerebral a 29 neonatos, pues los demás no la requirieron por estar en muy buenas condiciones clínicas. De estos, 3 presentaron hallazgos compatibles con hemorragia intracerebral. Es decir, el 8% de todos los neonatos tuvieron ecografía cerebral con hemorragia contra 19.1% en los que recibieron antibióticos en el estudio de Mercer (21% en las con placebo) y 4.2% en las de Kenyon que recibieron eritromicina (5% en las con placebo).

La frecuencia de amnionitis en las pacientes que recibieron antibióticos fue de 24.6% y de 23.4% en los estudios de Kenyon y Mercer, respectivamente, contra el 30.6% del HUSVP. Sin embargo el porcentaje de hemocultivos positivos en el neonato fue menor (5.6%) al obtenido por Mercer (12%) y similar al de Kenyon (5.7%). Esto implicaría que aunque la frecuencia de amnionitis es ligeramente mayor sin el uso de antibióticos, los efectos sobre el feto y neonato no son diferentes.

En nuestro estudio fallecieron 2 neonatos (5.6%). Ambas muertes fueron por sepsis (uno tuvo además hemorragia intraventricular y el otro enterocolitis perforada). Esta mortalidad neonatal fue similar a la reportada por Kenyon y Mercer: 5.9% y 6.4%, respectivamente.

En síntesis, el periodo de latencia, la frecuencia del SDR, el peso al nacer y la edad gestacional al nacer son similares cuando se compara con las pacientes en las que se utilizó antibióticos en los trabajos ya mencionados. El requerimiento de ventilación mecánica fue menor en nuestros neonatos. La frecuencia de amnionitis es algo mayor en nuestras pacientes pero la frecuencia de hemocultivos positivos fue menor. Con respecto a la frecuencia de sepsis y de neumonía, aunque



parecerían ser mayores en nuestras pacientes, la diferencia en los criterios diagnósticos limita la posibilidad de intentar una comparación.

En conclusión, a partir de la información más válida disponible actualmente, se puede decir que es probable que los antibióticos sirvan para prevenir algunos daños en los recién nacidos de madres con RPMOP, pero que no se ha identificado cuál sea ese antibiótico y que adicionalmente la magnitud de la prevención realmente no es tan importante como se podría suponer cuando se leen los resultados en términos relativos. No encontramos argumentos sólidos que sustenten, en este momento, adicionar el uso de antibióticos en el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas pretérmino al protocolo de nuestro hospital. Es importante continuar con esta vigilancia activa con el fin de tener información local antes de adoptar o adaptar recomendaciones generadas a partir de poblaciones e instituciones bien diferentes a las nuestras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spaetgens, Renee MSc, DeBella, K, Kim BSc. Perinatal Antibiotic Usage and Changes in Colonization and Resistance Rates of Group B Streptococcus and Other Pathogens. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 100(3):525-533.
2. Mercer, Brian, Carr, Teresa, Beazley, Dorothy. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999. 181(4):816-821.
3. Kenyon S L, Taylor D I, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomized trial. *The Lancet* 2001 March 31; 357:979-88.

4. Mercer B., Miodovnik M, Thurnau G, Goldenberg R, Das A, Ramsey R et al. Antibiotic Therapy for Reduction of Infant Morbidity After Preterm Premature Rupture of the Membranes. A Randomized Controlled Trial. JAMA 1997 September 24; 278(12): 989-995.
5. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
6. Hannah M. Lancet 2001; 357: 973-974
7. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000; 355: 1064- 69.