

Parte 1 – ¿Cómo leer la literatura científica?

Federico J. Bottaro

*Servicio de Clínica Médica - Hospital Británico
Coordinador Comité de Revisión Institucional - Hospital Británico*

E-mail: febottaro@hotmail.com



CÓMO SE LEE UN ARTÍCULO CIENTÍFICO

*Fecha de recepción: 15/04/2013
Fecha de aprobación: 20/04/2013*

HEMATOLOGIA, Vol. 17 N° 1: 79-85
Enero-Abril, 2013

“Existen dos formas de deslizarse fácilmente por la vida: creer en todo o dudar de todo. Los dos caminos nos protegen de pensar”

Atribuido a **Alfred Korzysbski**.
Científico polaco-norteamericano 1879-1950

Este es el primero de una serie de artículos que intentarán responder esta pregunta en su totalidad. Empezaremos en este número con generalidades y resaltando la importancia de generar una pregunta de investigación adecuada.

Sin lugar a dudas, uno de los más importantes movimientos que influyeron la práctica de la medicina en el siglo 20 es la “medicina basada en la evidencia” (MBE). Si bien algunos conceptos inherentes al ejercicio de la misma se conocen desde hace años, el surgimiento de la MBE puede ser rastreado a una publicación del *Journal of the American Medical Association* de 1992¹.

Si bien existen muchas definiciones de MBE, podríamos decir que la MBE es: **“El uso concienzudo, explícito y recurrente de la mejor evidencia para la toma de decisiones en pacientes individuales”**. Esto implica **“integrar la experiencia clínica individual con la mejor evidencia clínica externa disponible proveniente de una búsqueda sistemática y ordenada”**. La característica más sobresaliente de la MBE es la de usar información obtenida de investigaciones en poblaciones para sustentar decisiones en el paciente individual. La mejor evidencia disponible implica un

concepto dinámico, que se va modificando acorde va surgiendo nueva evidencia.

La práctica de la MBE demanda un alto nivel de entrenamiento y juicio clínico, y requiere aplicar la mejor evidencia disponible al paciente adecuado, en el momento y lugar adecuados, en la dosis correcta y haciendo del mejor uso de los recursos disponibles.

¿Por qué surgió la MBE? ¿Existe un problema?

La masificación de la atención médica y la facilitación al acceso a la consulta y a múltiples intervenciones diagnósticas y terapéuticas son una pieza fundamental para comprender la necesidad de la MBE. Se estima que en la práctica cotidiana, un médico promedio genera cerca de 3 preguntas por cada paciente visto en el área ambulatoria y 5 preguntas por cada paciente internado² que requerirán su resolución para brindar el mejor manejo disponible³. Existe una necesidad diaria de información válida sobre diagnóstico, pronóstico, terapéutica y prevención asociado a una incapacidad de las fuentes habituales de proveer esta información debida a: falta de actualización de recursos tradicionales (libros de texto), conceptos parciales y/o limitados (opinión de expertos) y a la sobreinformación que inunda las publicaciones médicas periódicas (journals). A esto se suma una ecuación que expone al médico a una de las más importantes encrucijadas de la medicina moderna: una relación inversamente proporcional entre el volumen de nuevo conocimiento que se genera

y el tiempo que el profesional dispone a diario para actualizarse o responder las preguntas que se generan en su práctica asistencial. En la actualidad, se estima que el volumen de información que proporciona la investigación biomédica demora aproximadamente solo 10 años en duplicarse. Esto es sin lugar a dudas un desafío para el médico que pretende mantenerse actualizado de los nuevos hallazgos y avances científicos. Este crecimiento exponencial de la literatura científica se puede evidenciar fácilmente en el gráfico 1 donde se muestra el número de publicaciones científicas que contienen el término de búsqueda “**multiple myeloma**” desde 1966 hasta la actualidad dividido en lustros indexados solo por el buscador de la National Library of Medicine (PubMed). Es decir que habría que sumar a las cifras del gráfico las que se encuentran indexadas en otras bases de datos (por ejemplo Embase, LILACS, etc) y las publicaciones no indexadas (abstract de congresos, revistas no indexadas, etc).

Aunque hagamos nuestro mejor esfuerzo, es imposible leer todas las nuevas publicaciones científicas referidas a un tema en particular. Y habrá que tener en cuenta que además deberemos evaluar críticamente la información, su posible impacto clínico y los costos y potenciales beneficios de su implementación. Es por esta razón que la adquisición de herramientas que permitan seleccionar en forma adecuada la literatura de mayor relevancia para nuestra práctica debiera ser un pilar en la formación del médico moderno.

Etapas históricas de la investigación biomédica

La investigación biomédica ha recorrido un largo y difícil camino hasta la actualidad con un gran desarrollo en las últimas dos décadas. Y es importante reconocer que si bien la investigación biomédica en la actualidad se focaliza en evaluar la eficacia y seguridad de nuevas tecnologías, este interés no es solamente científico, sino también es reflejo de cuestiones vinculadas con el desarrollo de la industria farmacéutica y aspectos comerciales. Luego de una primera etapa histórica de desarrollo de la investigación que se centró en la evaluación de fármacos para problemas comunes (infecciones, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, depresión, etc.), le siguió una segunda etapa que fue dominada por los estudios de “no inferioridad” (estudios que al comparar dos drogas de eficacia similar evalúan ventajas secundarias e intentan demostrar que uno de los tratamientos es al menos similar al efecto del otro) con escasas innovaciones desde el punto de vista científico en el manejo de las patologías comunes. Muchos de estos estudios responden a intereses

comerciales de la industria farmacéutica cuyo objetivo es poseer fundamentación científica para poder comercializar fármacos que no ofrecen mejoras o avances tecnológicos pero que intentan hacerse con una parte de la cuota de mercado de un determinado medicamento o pretender promocionar una “nueva droga” en reemplazo de una similar cuya patente está por expirar (drogas denominadas “mee too”). De hecho, 77% de los nuevos medicamentos comercializados en EEUU entre 1998 y 2002 fueron drogas “mee too”⁴.

En la actualidad estamos en una etapa con gran dominio de ensayos clínicos de importante complejidad liderados por la industria. La publicación de megatrials internacionales con elevada cantidad de pacientes (por ejemplo, cualquiera de los tres ensayos que evalúan nuevos anticoagulantes para la prevención de embolia en pacientes con fibrilación auricular quintuplica en número la totalidad de pacientes que reúne el metáanálisis más grande que avala el uso de warfarina para esta indicación y que es usada desde hace al menos 50 años), si bien en muchos casos es necesario, también responde a un objetivo de posicionar conductas difíciles de defender en el ámbito médico a través de un marketing sofisticado⁵.

¿Qué significa lectura crítica?

Evaluar críticamente la literatura comprende el proceso de búsqueda, selección, revisión e interpretación de la misma. Es la base de la MBE y debiera ser la fundamentación de muchas de nuestras prácticas cotidianas. Básicamente, la lectura crítica comprende tres aspectos esenciales. En primer lugar implica *leer*, en contraposición a los denominados “*journals surfers*” que solo leen las conclusiones o extractos de artículos médicos; una *cuota de escepticismo*, esto es esencial y vital en el desarrollo del pensamiento científico y una *adecuada selección de lo que vamos a leer*.

El propósito de la lectura crítica es descubrir si el método y los resultados de la investigación son suficientemente válidos para producir información útil.

El Profesor David Sackett, para muchos uno de los médicos más emblemáticos del auge y desarrollo de la MBE, describe 5 pasos esenciales para su práctica⁶:

- Paso 1: convertir nuestra necesidad de información en una pregunta que pueda ser respondida.
- Paso 2: buscar e identificar la mejor evidencia disponible que responda la pregunta generada.
- Paso 3: evaluar críticamente lo obtenido para clasificar su validez (cercanía a la verdad), impacto (tamaño del efecto) y aplicabilidad (utilidad en nuestra práctica diaria) en orden de seleccionar la mejor información.

- Paso 4: integrar nuestra evaluación crítica con nuestra pericia clínica, y con los valores, preferencias y biología de nuestros pacientes
- Paso 5: evaluar la eficiencia y efectividad de nuestras intervenciones.

El primer paso es tal vez el paso más relevante de la MBE. El objetivo es transformar un problema clínico en una pregunta que pueda ser respondida. Ante una situación clínica se pueden generar dos tipos de preguntas posibles. Las preguntas de *estructura simple* están compuestas por una raíz (cómo, cuál; donde cuándo, por qué), un verbo y alguna característica del cuidado médico (prueba diagnóstica, desorden o tratamiento). Este tipo de preguntas apuntan a la generación de un conocimiento general sobre una enfermedad, tratamiento o condición. Las preguntas de *estructura compleja* poseen 5 componentes esenciales que responden a la regla mnemotécnica PICOT:

- **P:** se refiere a pacientes, población o problema.
- **I:** intervención, exposición, o prueba diagnóstica.
- **C:** comparador para la intervención o exposición

- **O:** (proviene del inglés “outcome”), punto final a medir para evaluar la diferencia entre la intervención y el comparador.

- **T:** tiempo.

Este tipo de preguntas complejas no solamente se dirigen a obtener un conocimiento específico y puntual sobre el cual está dirigida una investigación, sino también nos ayuda a focalizar nuestros esfuerzos en evidencia que es directamente relevante a nuestra necesidad. También nos ayuda a comunicarnos entre colegas, ya que un estudio de investigación puede ser resumido brevemente en este acrónimo y de esta manera facilita la descripción de ensayos que queremos discutir. Cuando contestamos preguntas bien formuladas, nuestro conocimiento se incrementa, como así también el reconocimiento de las áreas en las que aún no hay conocimiento sólido. En la **Tabla 1** se describe un ejemplo de estructura PICOT de un estudio de investigación. Algunos consejos sobre cómo desarrollar una pregunta compleja se describe en la **Tabla 2**.

Tabla 1. Abstract de un estudio de investigación randomizado, controlado y su respectiva regla PICOT.

Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia.

Kantarjian y col. N Engl J Med. 2010 Jun 17;362(24):2260-70

Background: Treatment with dasatinib, a highly potent BCR-ABL kinase inhibitor, has resulted in high rates of complete cytogenetic response and progression-free survival among patients with chronic myeloid leukemia (CML) in the chronic phase, after failure of imatinib treatment. We assessed the efficacy and safety of dasatinib, as compared with imatinib, for the first-line treatment of chronic-phase CML.

Methods: In a multinational study, 519 patients with newly diagnosed chronic-phase CML were randomly assigned to receive dasatinib at a dose of 100 mg once daily (259 patients) or imatinib at a dose of 400 mg once daily (260 patients). The primary end point was complete cytogenetic response by 12 months, confirmed on two consecutive assessments at least 28 days apart. Secondary end points, including major molecular response, were tested at a significance level of 0.0001 to adjust for multiple comparisons.

Results: After a minimum follow-up of 12 months, the rate of confirmed complete cytogenetic response was higher with dasatinib than with imatinib (77% vs. 66%, $P=0.007$), as was the rate of complete cytogenetic response observed on at least one assessment (83% vs. 72%, $P=0.001$). The rate of major molecular response was higher with dasatinib than with imatinib (46% vs. 28%, $P<0.0001$), and responses were achieved in a shorter time with dasatinib ($P<0.0001$). Progression to the accelerated or blastic phase of CML occurred in 5 patients who were receiving dasatinib (1.9%) and in 9 patients who were receiving imatinib (3.5%). The safety profiles of the two treatments were similar.

Conclusions: Dasatinib, administered once daily, as compared with imatinib, administered once daily, induced significantly higher and faster rates of complete cytogenetic response and major molecular response. Since achieving complete cytogenetic response within 12 months has been associated with better long-term, progression-free survival, dasatinib may improve the long-term outcomes among patients with newly diagnosed chronic-phase CML.

Pregunta de investigación:

En pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica ¿cuál es el tratamiento más eficaz entre dasatinib 100 mg OD versus imatinib 400 mg OD para obtener respuesta citogenética completa a los 12 meses?

Regla PICOT

P: 519 pacientes con LMC de reciente diagnóstico en fase crónica

I: dasatinib 100 mg una vez por día

C: imatinib 400 mg una vez por día

O: respuesta citogenética completa confirmada en dos evaluaciones consecutivas separadas al menos por 28 días.

T: 12 meses

Tabla 2. Recomendaciones para elaborar preguntas complejas

Elemento	Recomendación	Ejemplo específico
P: paciente, población o problema	¿Cómo describiría a un grupo de pacientes?	En pacientes mayores de 50 años de sexo masculino que poseen diagnóstico reciente de mieloma múltiple...
I: intervención	¿Cuál es la intervención principal que quisiera evaluar?	<i>La adición de un régimen de bifosfonatos al tratamiento estándar calcio y vit .D</i> <i>Cuando se lo compara versus placebo</i>
C: comparador o control	¿Cuál es el principal tratamiento alternativo que podría utilizar para comparar la intervención?	
O: outcome o punto final	Preguntarse: ¿qué puedo esperar como efecto de la intervención que seleccione?	<i>...disminuye la tasa de recaída.....</i>

Tabla 3: Razones frecuentes de acuerdo a TrishaGreenhalgh por los que se rechazan artículos para publicación (o que podemos encontrar en journals y son motivo para que no los leamos)⁷:

- El estudio no evalúa ninguna situación relevante de interés científico.
- El estudio no es original (la pregunta de investigación que originó el estudio ya está contestada y el estudio no aporta información adicional).
- El estudio no evalúa la hipótesis planteada por los investigadores (es tal vez uno de los errores más frecuentes, un montón de números que no refutan ni afirman la hipótesis descripta).
- Hipótesis relevante y original, objetivo interesante pero diseño inadecuada para responder la pregunta de investigación.
- Dificultades en el desarrollo del estudio (ej: falta de reclutamiento adecuado) lleva a los investigadores a modificar protocolo general y comprometer la validez del estudio.
- Tamaño de la muestra demasiado pequeño.
- La selección de la población control es inadecuada.
- El análisis estadístico es inadecuado a inapropiado.
- Los autores han descripto conclusiones que no se correlacionan con el objetivo principal del estudio.
- Importantes conflictos de interés de los autores.

Todo estudio de investigación puede ser descripto en estos términos y es el primer paso para identificar si lo que vamos a leer es de nuestro interés.

¿Qué tipos de publicaciones encontraremos en la literatura médica?

En las revistas médicas tradicionales, o sitios web médicos, habitualmente podemos encontrar diversos formatos de publicación. Los más frecuentes serán: artículos de opinión, notas informativas y estudios de investigación (o también denominados artículos originales).

Los artículos de opinión son publicaciones cuya principal base o fundamentación es la opinión de un

experto o grupo de expertos en un área. Si bien puede poseer citas bibliográficas que acompañen el texto, estas no son seleccionadas de acuerdo a una sistemática de búsqueda y criterios de selección pre-establecidos (como ocurre en una revisión sistemática). Las citas de estos artículos son habitualmente seleccionadas de acuerdo al criterio de los autores en base a sus conocimientos y "expertise". Dentro de este tipo de artículos están: artículos de revisión, cartas al editor, editoriales y otras diversas secciones que suelen contener los journals médicos. Este tipo de artículos suelen ser interesantes de leer para conocer diferentes puntos de vista en relación a un tema. O para tener una idea general sobre algún tema. Básicamente se componen de la presentación de un tema y posterior

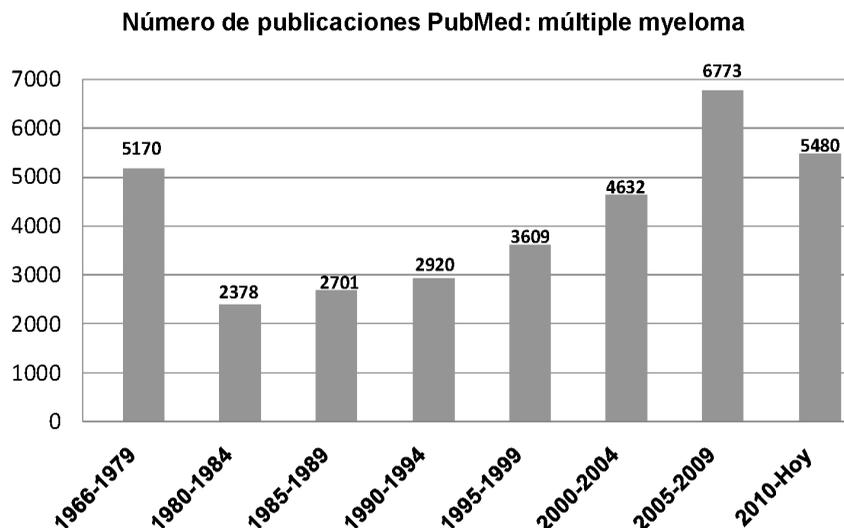


Gráfico 1.- muestra el incremento exponencial de publicaciones indexadas en la base de datos de la National Library of Medicine (Pubmed) que hacen referencia a múltiple mieloma dividido en lustros. Notar que en los últimos 3 años y medio (2010 hasta la actualidad) se han publicado casi la mitad (48%) del total de publicaciones de la década anterior (2000-2009).



Gráfico 2: Niveles de evidencia y tipos de publicaciones. La base de la pirámide representa el nivel más bajo de evidencia.

desarrollo descriptivo del mismo de acuerdo a lo que el autor considera relevante. No hay normas internacionales para su escritura.

Las **notas o artículos informativos** intentan brindar información novedosa sobre un tema desde una visión narrativa. Son generalmente resúmenes o comentarios de hechos relevantes para la práctica pro-

fesional acompañadas de una opinión o referencia editorial

Los **artículos originales** tiene como objetivo la comunicación de nuevo conocimiento. Es toda literatura que aporta "**nuevas evidencias**". Todos los estudios de investigación entran dentro de este campo ya que se espera que el resultado de los mismos sea informa-

ción original. Existen diferentes tipos de artículos originales, de acuerdo a las características del estudio de investigación. En la *pirámide de evidencias* los podemos encontrar en los escalones del 1 al 4 (Gráfico 2). Estos artículos suelen guardar una estructura general que consiste en el formato **IMRaD**. Este formato enuncia con sus siglas las secciones: **Introducción, Métodos, Resultados y Discusión**. Formalmente, este tipo de publicaciones corresponden a la comunicación de una investigación, explicación de sus fundamentos y la forma en que se realizó, sus resultados y la discusión de los mismos.

Es sorprendente como la mayoría de los artículos originales que se publican no pueden ser considerados para modificar nuestra práctica diaria. Stephen Lock, ex-editor del prestigioso *British Medical Journal*, alguna vez se quejó: **“Hay pocas cosas más desalentadoras que rechazar un artículo que se basa en una buena idea pero con problemas metodológicos irremediables”**⁷.

De alguna manera, de esto se trata la lectura crítica, de realizar una adecuada evaluación de las limitaciones de los artículos de investigación para poder interpretar en forma adecuada sus hallazgos. Es sorprendente la cantidad de artículos que se rechazan, o inclusive son publicados en prestigiosos journals con severos errores metodológicos. En la Tabla 3 se describen muchas de las razones por las que se rechazan artículos originales.

¿Qué es el formato IMRaD?

Es el formato más usado para la descripción de estudios de investigación.

Es un acrónimo cuyas letras corresponden a: *introducción*, debe responder a la pregunta: ¿por qué los autores decidieron hacer este estudio? Debe brindar las razones y fundamentos de la realización del estudio; *métodos*, ¿cómo fue que los autores desarrollaron el estudio? ¿cómo los autores eligieron analizar los resultados? Es tal vez la sección más importante de un artículo. Es la parte que nos ayudará a decidir si seleccionaremos el artículo para su lectura o no: Debe brindar una descripción detallada y acabada de los procedimientos del estudio. La robustez de un artículo radica en esta sección, no en lo interesante u original de su hipótesis, tampoco en el impacto potencial de sus resultados ni en las especulaciones que podrán hacer los autores en su discusión; sino en forma que eligieron los

investigadores para responder la pregunta de investigación y en cómo fue puesto en marcha el diseño que planificaron; *resultados*, debe responder a la pregunta: ¿qué fue lo que encontraron los investigadores? debe ser lo más descriptiva posible en relación a los objetivos descriptos del estudio; y *discusión*, debe describir ¿cuál es el significado que los autores le dan a los resultados de su investigación?.

Recordar siempre que: “Mala ciencia siempre es mala ciencia”. Sin importar lo relevante que sea el objeto de estudio, lo impactante de los resultados, su significancia estadística, o las potenciales implicancias que podrían tener los mismos; si la metodología y desarrollo del estudio no es adecuada... entonces estaremos construyendo castillos de naipes». Sin embargo es justo decir que siempre es más fácil ver errores en estudios ajenos que desarrollar seriamente estudios de investigación propios. Inclusive debemos considerar que no existe el estudio de investigación perfecto. Todos los estudios tienen algún punto que puede ser remarcado como fuente de sesgo.

Por esta razón el ejercicio de evaluar en forma crítica la literatura intenta ubicar en el lugar adecuado la evidencia que se genera para poder tomar mejores decisiones. Y ese es el compromiso que debemos asumir cuando leemos.

La mayoría de las revistas médicas poseen un sistema de “revisión de pares” (peer review en inglés), para la evaluación de posibles publicaciones y sugerencias a los autores en relación al estudio que desean publicar. Pero por más buenas intenciones que posean los revisores, de ser posible realizar modificaciones, estas se realizarán en el texto que describe el estudio ya que el estudio ya ha sido realizado. La revisión de pares eleva la calidad de la revista médica.

¿Qué es el factor impacto (“impact factor”)?

Se denomina así a un índice calculado por el Instituto para la Información Científica (ISI sus siglas en inglés, Institute for Scientific Information) que otorga a revistas que da seguimiento basado en las citas que se realizaron a sus publicaciones los dos años anteriores. Cuanto mayor es el factor impacto, mayor es la importancia de la revista. Es, de todas maneras, un índice muy controvertido y un elevado factor de impacto no avala la calidad de las publicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. **JAMA** 1992; 268(17): 2420-2425.
2. Osheroff JA, Forsythe DE, Buchanan BG, y col. Physicians' information needs: analysis of questions posed during clinical teaching. **Ann Intern Med** 1991 Apr; 114(7): 576-81.
3. Covell DG, Uman GC, Manning PR. Information needs in office practice: are they being met? **Ann Intern Med** 1985; 103(4): 596-9.
4. The Truth About the Drug Companies: How They Deceive Us and What to Do About It. Marcia Angell MD. Random House Trade Paperback, New York, 2004.
5. Selling Sickness: How the World's Biggest Pharmaceutical Companies Are Turning Us All Into Patients. Ray Moynihan, Alan Cassels. Nation Books, 2005.
6. Sackett DL y col. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ** 1996; 312: 71-2.
7. Trisha Greenhalgh. *How to Read a Paper (4th edition)*. Blackwell Publishing; 2010.