

# Relato Oficial 85° Congreso Argentino de Cirugía 2014

## Año 2014 | Número Extraordinario

### INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y CIRUGÍA

**J. Clemente Raimondi\***

**Carlos A. Vaccaro\*\***

- \* Director - Profesor Titular del Laboratorio y Programa de Trasplante  
Profesor Adjunto de Cirugía  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de La Plata

**Colaboradores:**

*Principal*

Natalia Lausada, *Profesora Adjunta del Laboratorio y Programa de Trasplante*

*Asistentes*

María Inés Urrutia, *Profesora de Bioestadística Departamento de Posgrado*

Pablo Stringa, *Docente Diplomado del Laboratorio y Programa de Trasplante (Becario CONICET).*

*Revisores críticos*

Gabriel Carri, Marisa Cobos, Ana Lía Errecalde, Octavio Gil, Sung Ho Hyon, Javier Lendoire, Roberto Tanús, Luis Touceda

- \*\* Doctor en Medicina  
Docente Autorizado Universidad de Buenos Aires  
Especialista en Cirugía General y Coloproctología  
Director de Carrera de Especialista en Coloproctología  
Subjefe del Sector de Coloproctología  
Director del Programa de Cáncer Hereditario

**Colaboradores:**

Diego Giunta, *Coordinador del Área de Investigación del Servicio de Clínica Médica*

*Coordinadora del Comité de Ética*

Rosa Pace, *Cirujana, Máster en Bioética*

Karin Kopitowsk, *Jefa del Servicio de Medicina Familia. Coordinadora del Comité de Ética de Protocolos de Investigación*

*Revisores críticos*

Miguel Ayerza, Juan Pekolj, Eduardo de Santibañes, Ricardo García-Mónaco, Emilio Varela, Juan Mattera, Fernán González Bernaldo de Quirós, Fernando Bonadeo, Marcelo Figari, Gustavo Rossi, Sung Ho Hyon, Enrique Sívori, Agustín Ciapponi, Luis Cattogio, Inés Sammartino.

# ÍNDICE

## PARTE I: INVESTIGACIÓN BÁSICA *Dr. J. Clemente Raimondi*

<b>PROLOGO</b>		3
<b>INTRODUCCIÓN</b>		4
<b>SECCIÓN I</b>	Investigación básica-traslacional: implicancia en la cirugía Relación con la investigación clínica en cirugía	5 5
<b>SECCIÓN II</b>	Modelos experimentales Papel de los animales de laboratorio	6 6
<b>SECCIÓN III</b>	Técnica de diseño experimental	8
<b>SECCIÓN IV</b>	Bioética en el uso de los animales de laboratorio	10
<b>SECCIÓN V</b>	Obtención de recursos	11
<b>SECCIÓN VI</b>	Referentes nacionales <i>Dr. Pablo Argibay</i> Hospital Italiano de Buenos Aires. Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental <i>Dr. Gabriel Gondolesi</i> Universidad Dr. René G. Favaloro-Hospital Universitario Fundación Favaloro Instituto de Trasplante Multiorgánico <i>Dra. Natalia Lausada</i> Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de La Plata Laboratorio de Trasplante de Órganos	12 13 14
<b>SECCIÓN VII</b>	Encuesta dirigida a los Socios de la AAC	14
<b>SECCIÓN VIII</b>	Conclusiones	17

## PRÓLOGO

Una de las mayores distinciones académicas que puede recibir un cirujano es ser respetado y considerado por sus colegas. La segunda más importante, y consecuencia de esta primera, es ser elegido para el Relato del Congreso Argentino de Cirugía. Seguramente no ha sido por mi actuación en la Asociación Argentina de Cirugía que he sido seleccionado, sino por mi trabajo en la Sociedad Argentina de Trasplante, que tuve el honor de compartir con los Dres. Javier Lendoire y Octavio Gil. Ellos creyeron que nuestro trabajo y experiencia en investigación básica en el campo de los trasplantes de órganos, en nuestro Laboratorio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, podría ser un aporte a este aspecto tan particular de la cirugía y tan poco desarrollado en nuestras Facultades y Centros Quirúrgicos. Por este motivo consideramos que resulta relevante en la formación integral de un cirujano.

A esa Institución le debo mi formación y desarrollo profesional. Un año después del ingreso en la Facultad, en 1979, tuve el privilegio de comenzar a trabajar con mi mentor, el Prof. Dr. José C. Fassi, quien me introdujo en este apasionante camino de desarrollar la investigación básica con proyección en mi actividad clínico-quirúrgica. Tarea nada sencilla y en la cual fuimos pioneros y autodidactas en muchos aspectos. Luego de su desaparición física tuve la suerte de poder incorporar al Laboratorio a la Dra. Natalia Lausada y, a través de ella, dar la proyección hacia jóvenes docentes-investigadores; así, a pesar de todas las dificultades, hoy finalmente podemos concretar lo planificado con el Profesor Fassi a quien dedico este Relato. Si algo hemos podido lograr fue gracias a realizar desde un principio un trabajo multidisciplinario e interinstitucional, en el

cual no solamente convivieron varias especialidades médicas sino también otras profesiones; así destaco a los médicos veterinarios, bioquímicos, biotecnólogos y biólogos, entre otros. Hemos nacido en un mundo desconocido para la medicina asistencial y en virtud del aporte de los investigadores básicos que atendieron nuestras propuestas pudimos iniciar el trabajo buscando objetivos y temas comunes. A ellos mi reconocimiento. Les rindo mi homenaje y eterno agradecimiento.

En la actualidad ya contamos con nuestros propios investigadores de Carrera por las instituciones que patrocinan la investigación.

Es nuestro objetivo transmitir la experiencia de que es posible realizar Investigación Científica Básica en Cirugía incorporándola a la actividad clínica como una forma de proyectar el método científico en el cotidiano accionar de un cirujano en formación o ya formado. No está dirigido a aquellos con trayectoria y que realizan investigación básica actualmente, sino para que los que quieran iniciarse o estén motivados puedan encontrar en este Relato una guía práctica y ejemplos que les sirvan para el desarrollo de este aspecto particular de la cirugía.

Fueron casi 20 años durante los cuales, desde un apartado y abandonado lugar de la Facultad, con ideas, esfuerzo, imaginación, colaboración de las fuerzas vivas de la sociedad, trabajo en equipo, participación de otras Instituciones con mayor trayectoria tanto nacionales como internacionales, e inserción en los sistemas de apoyo a la investigación, pudimos concretar algunos de nuestros principales objetivos. Eso es lo que pretendemos plasmar en este Relato, al tiempo de transmitir la pasión por esta actividad.

***J. Clemente Raimondi***

## INTRODUCCIÓN

*“Hospitales con tradición de excelencia han demostrado con creces que la investigación enaltece la vitalidad de la enseñanza, la enseñanza eleva los estándares de los servicios y los servicios abren nuevos caminos en la investigación.”*

**Jack Masur, NIH**

Resulta de importancia para iniciar el Relato sobre el desarrollo de la investigación científica básica en cirugía dar previamente algunas definiciones.

“Investigación” deriva del latín *investigatio*, *-ōnis*. En su primera acepción significa acción y efecto de investigar; “investigación básica” es aquella que tiene por fin ampliar el conocimiento científico, sin perseguir, en principio, ninguna aplicación práctica (Real Academia Española).

Con respecto a la acción “investigar”, el verbo deriva de la voz latina “vestigio”, que significa “seguir las huellas”, indagar, inquirir, buscar algo, rastrear. De una búsqueda común surgen diversas opiniones, mientras que de la “investigación científica” se obtienen resultados verificables y reproducibles, que son transmitidos en reuniones científicas, publicaciones de artículos científicos, revisiones bibliográficas, monografías, tesis de doctorado, etcétera.<sup>1</sup>

La investigación nace siempre de un interrogante o pregunta que carece de respuestas. En el área de la cirugía, la pregunta del “por qué” motivó históricamente la búsqueda de conocimiento. Las respuestas se han obtenido de la experiencia con los pacientes y de las prácticas en cirugía experimental.

La cirugía experimental es la disciplina que emplea animales de experimentación para desarrollar investigaciones quirúrgicas, con el objetivo de beneficiar al hombre o al animal y/o realizar actividades docentes.<sup>2</sup> Es una actividad que demanda un entorno o marco idóneo como lo son los laboratorios, departamentos o institutos que cumplan con las normas éticas sobre el uso de estos animales con fines científicos y docentes.<sup>3</sup>

Darle a la búsqueda de conocimientos una manera ordenada de llevarla a cabo demanda aplicar el método científico. El método científico es un proceso riguroso, de orden lógico cuyo propósito es demostrar el valor de la verdad de ciertos enunciados. “Método” proviene de la raíz “meth” que significa meta y “odos”, que significa vía. Por tanto, el método es la vía para llegar a la meta.<sup>4</sup> El método científico, además de ser planificado debidamente, original en su concepción y objetivos, debe ser cuantificable, adaptable al campo en estudio y al medio en el que se lleva a cabo. De esta forma los resultados

y conclusiones que se obtengan serán objetivos y verificables en las ciencias biomédicas en general y en la investigación en cirugía en particular. El método científico se puede aplicar tanto a las ciencias abstractas (matemática) como a las ciencias fácticas (física, química, medicina, entre otras) que se ocupan de hechos materiales. Implica estrategias diferentes para ambos tipos de ciencias: para las fácticas como la cirugía, se basa en el método experimental y el criterio de verdad científica es la verificación.<sup>4</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce como una forma de investigación a la investigación experimental, que es donde ubicamos la investigación básica en cirugía. Se caracteriza porque el investigador manipula deliberadamente una o más variables independientes (supuestas causas) para analizar sus consecuencias sobre una variable dependiente (supuesto efecto), dentro de una situación de control para el investigador. Este es el motivo por el cual siempre estarán presentes un grupo “control” y uno o más grupos “experimentales”. Es en los segundos donde se aplica la variable independiente que constituye una condición controlada mientras que el primer grupo control cumple su función de testigo. La base del estudio radica en comparar un efecto en ambos grupos para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas. Son ensayos de tipo “explicativo” cuyo objetivo es la obtención de conocimientos científicos generales sobre aspectos biológicos (15<sup>a</sup> Informe del Comité de Expertos de la OMS en estadística sanitaria, Ginebra 1972).

El protagonista, investigador responsable, es el cirujano experto en el tema, quien debe conducir la línea de investigación. No obstante, coincidimos con Francisco Forriol quien en su artículo sobre “Métodos de investigación clínicos en cirugía ortopédica y traumatología” realiza afirmaciones que son extrapolables a todas las especialidades quirúrgicas. En él sostiene que, en general, los sistemas de formación de cirujanos están diseñados para médicos prácticos con escasa o nula preparación para desarrollar el método científico y para diseñar un proyecto de investigación. Esto se demuestra por el tipo de publicación producido, ya que en la mayoría de las residencias de cirugía predominan la divulgación de casos clínicos y las revisiones bibliográficas.<sup>5, 6</sup>

Participar activamente en investigación básica en cirugía, además de ser esencial en la educación de los cirujanos, suscita el desarrollo del pensamiento científico imprescindible para el progreso de la especialidad y de la medicina como ciencia.

## SECCIÓN I

### Investigación básica-traslacional: implicancia en la cirugía

Definir investigación clínica e investigación básica es sencillo pues tienen un límite neto en sus competencias. Por un lado, la investigación básica se lleva a cabo para explicar mecanismos involucrados que permiten muchas veces adquirir conocimientos que no tienen una implicancia clínica directa sobre los pacientes sino que plantean el fundamento y el marco teórico para futuras investigaciones clínicas. Alrededor del 60% del presupuesto del National Institute of Health (NIH) se asigna a la investigación básica, que se muestra en publicaciones específicas remarcando la importancia y jerarquía que se les adjudica.<sup>7</sup>

El concepto de investigación traslacional es un nuevo término que aparece en los últimos años y que se tiende a confundir con investigación básica. En la bibliografía, surge recién en 1993, mayormente utilizado en la investigación del cáncer. Actualmente el NIH ofrece la siguiente definición: "La investigación traslacional incluye dos áreas. La primera abarca el proceso de descubrimientos generados durante la investigación en el laboratorio y en los estudios preclínicos para el desarrollo de ensayos y estudios en seres humanos. La segunda se refiere al concepto de la investigación destinada a la adopción de las mejores prácticas médicas en la comunidad".

La investigación traslacional es de fundamental importancia para el análisis del costo-beneficio en la investigación y práctica clínica. Por último, en la búsqueda en el MeSH se introduce en el año 2012 con los términos "Translational Medical Research".<sup>8</sup> De acuerdo con esta definición, la investigación traslacional es parte de un ininterrumpido movimiento unidireccional cuyos resultados se trasladan desde el laboratorio de los investigadores a la problemática del paciente. La primer etapa de la investigación traslacional (T1) transfiere el conocimiento desde la investigación básica a la investigación clínica; la segunda etapa (T2) transfiere los resultados de estudios clínicos a las instituciones sanitarias; la tercera y última etapa (T3) da paso al mejoramiento de la salud. Es un proceso que se retroalimenta continuamente.<sup>8</sup>

Resumiendo, la investigación traslacional es un proceso de tres etapas donde los estudios realizados en el laboratorio son trasladados a los tratamientos y/o terapias que son integrados efectivamente a la práctica médica. Según Bermejo y cols., los estudios realizados en el laboratorio y en el quirófano experimental, así como los ensayos clínicos en fase I, no reflejan el estado real de los pacientes para poder predecir la eficacia y la seguridad de un nuevo tratamiento.<sup>9</sup> Por eso, siempre, el concepto de extrapolación de resultados obtenidos en el laboratorio al paciente debe ser extremadamente cuidadoso. Así surge el concepto de medicina traslacional con el difícil objetivo de facilitar la transición de la investigación básica hacia aplicaciones

clínicas que se traduzcan en beneficio de la salud.<sup>10,11</sup> La medicina traslacional está dirigida a amortizar en beneficio económico y médico el esfuerzo dedicado en la investigación básica.<sup>12</sup>

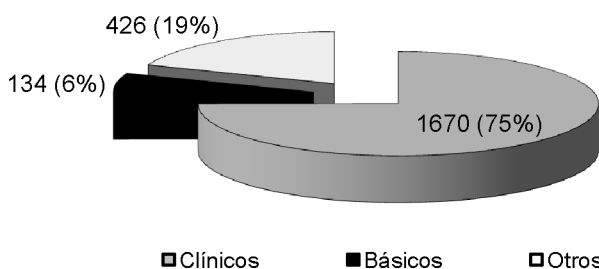
Para realizar investigación traslacional se requiere la interacción de diversas disciplinas o especialidades que proyectan conocimientos desde una etapa de investigación a otra para lograr su efectiva transmisión. Podríamos aseverar con estos conceptos que la investigación básica-traslacional es de simple definición y de compleja ejecución. Por tanto, implica la necesidad de contar con un equipo multidisciplinario tanto en la medicina en general como en la cirugía en particular.

A modo de ejemplo de estos conceptos citaremos un estudio del efecto de algunos inmunosupresores administrados al donante y su implicancia en la prevención de la lesión por isquemia-reperusión en el trasplante renal en ratas. El Proyecto ha sido ejecutado con la intervención de profesionales médicos, médicos veterinarios y bioquímicos.<sup>13-19</sup> Con los resultados favorables se estaría en condiciones de extrapolarlos a la práctica clínica con apropiados protocolos de investigación clínica.

#### Relación con la investigación clínica en cirugía

El avance de la cirugía está en estrecha relación con el estudio y desarrollo de la actividad experimental que ha permitido y posibilita actualmente la innovación en las técnicas específicas, estudiando en forma experimental las bases fisiológicas y/o fisiopatológicas del acto quirúrgico.

Para graficar la proporción de la investigación clínica y la investigación básica hemos tomado como referencia, en el marco internacional, a la Revista *Annals of Surgery* y sus publicaciones en los últimos 5 años (Fig. 1). Es de remarcar que el 75% de las publicaciones pertenecen a investigación clínica, un 19% (otros) incluye revisiones bibliográficas, trabajos históricos, pedagógicos, etc. Solo un 6% de las publicaciones pertenecen a investigación básica en cirugía (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line-Medline*).



**Figura 1.** Porcentaje de trabajos científicos clínicos, experimentales y otros en los últimos 5 años de la Revista *Annals of Surgery*

Lo propio hemos realizado con la *Revista Argentina de Cirugía* durante el período septiembre-octubre de 2004 hasta abril-junio de 2013. De un total de 403 trabajos científicos (Relatos, Casos, Artículos Originales, Artículos de Actualización, Artículos de Revisión, Trabajos Originales, Educación Médica, Comunicaciones, Opiniones, Técnicas de Imágenes del mes, Sesiones Públicas Solemnes,

Editoriales, Discursos, Cartas, Conferencias, Asambleas, Agradecimientos, Simposios, Reuniones de Consenso, Historia de la Medicina, Experiencias Clínicas y Pautas) solamente 3 (tres) corresponden a Investigación Básica identificados como Presentación de Caso en 1 (uno), y en 2 (dos) como Trabajo Original (*Base de datos de la Asociación Argentina de Cirugía*).

## SECCIÓN II

### Modelos experimentales

Es importante diferenciar el concepto “modelos experimentales” de “animales de experimentación”. Los modelos experimentales constituyen cualquier sistema lógico, físico o biológico capaz de simular total o parcialmente el proceso que debemos estudiar. Se clasifican en:<sup>20</sup>

- Modelos matemáticos (simulación por ordenador)
- Modelos físicos o mecánicos
- Modelos biológicos
  - Células
  - Tejidos
  - Órganos aislados
  - Animales completos.

### Papel de los animales de laboratorio

Los animales de laboratorio son los protagonistas de la investigación básica en cirugía. Podríamos llamarlos “la materia prima de los experimentos quirúrgicos”. Inicialmente fueron utilizados para dilucidar aspectos anatómicos. Han permitido además adquirir destreza quirúrgica, pues al involucrar más de una especie se adaptan a diferentes especialidades según las necesidades de cada una de ellas. Posteriormente, con las técnicas de estandarización genética animal, particularmente de los roedores de laboratorio, pero también de conejos y de cerdos, se han constituido en el reactivo biológico de los experimentos quirúrgicos. La utilización del animal como reactivo biológico permite realizar con certeza los experimentos que arrojen resultados fiables y reproducibles en distintos laboratorios, centros o institutos. Del Cañizo López y cols. describen que la fisiopatología tiene una fuente de conocimientos propia: el animal de experimentación interpretado en un sentido amplio.<sup>20</sup>

Tal como lo definen los manuales de Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio, los animales de experimentación, o más correctamente denominados “animales de laboratorio”, son aquellos que:

- Son engendrados y producidos en condiciones controladas.
- Se mantienen en un entorno controlado.
- Poseen claros antecedentes genéticos y microbiológicos.

- Tienen comprobación sistemática de estos antecedentes.

También se definen como cualquier especie animal que, mantenida bajo condiciones controladas, es utilizada como instrumento de medida en experimentación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y docencia. Ejemplo de estas especies son: ratón, rata, hámster, conejo, perro, cerdo, mono, etc. Las diferencias de tamaño y anatomía entre especies los hacen a algunos más apropiados que otros a diferentes condiciones experimentales quirúrgicas.<sup>21</sup> En la tabla 1 se citan, a modo de ejemplo, usos frecuentes de cada especie en experimentación quirúrgica.

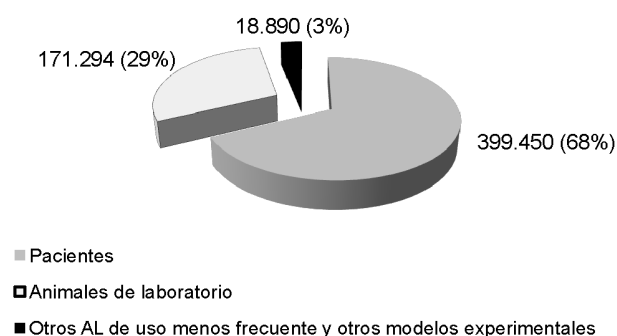
Es importante remarcar que las especies que se consideran animales de compañía (caninos y felinos) no se utilizan como animales para experimentación quirúrgica en nuestro país dado que no existen bioterios adaptados a estas especies. Su utilización origina el rechazo de múltiples sectores de la comunidad. No obstante, aún podemos ver trabajos extranjeros desarrollados en estas especies. En el pasado también se han utilizado en nuestro medio.

En PubMed, tras la búsqueda de “surgical research”, aparecen 589.634 citas (100% de la producción en marzo-abril de 2014). La primera de ellas, presentada por Plummer y cols., data de 1896 y describe la anatomía quirúrgica de la arteria meníngea media. No obstante, no incluye procedimientos de investigación básica.<sup>45</sup> El tercer artículo que aparece data de 1906 publicado por G. Crile y cols.; en él se presenta experimentalmente la reanimación posanestésica en caninos.<sup>46</sup> Al limitar la búsqueda a “surgical research AND animals”, la producción científica se circunscribe a un 29% (Fig. 2). La investigación básica en cirugía sostuvo una producción científica ascendente con una máxima de 657 publicaciones en el año 2012. Es importante subrayar que, a mediados de la década del 60, se observa también una producción muy abundante de este tipo de artículos en el historial de PubMed.

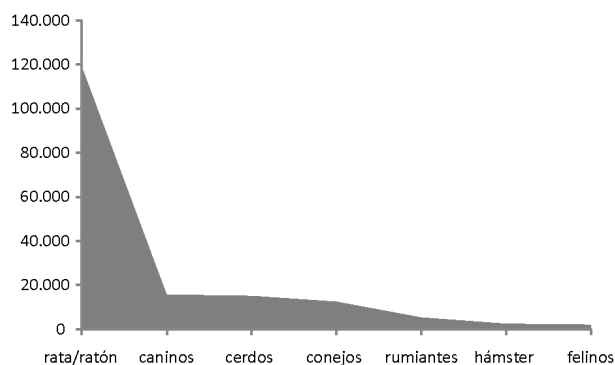
Existen en la literatura numerosos y valiosos artículos que describen la historia de los modelos experimentales en cirugía, así como los hitos y paradigmas

**Tabla 1.** Ejemplos del uso de diferentes especies de animales para investigación básica en cirugía

Especies	Aplicaciones
Rata-ratón	Prácticas microquirúrgicas complejas, colgajos libres vascularizados <sup>22</sup> Trasplante de partes blandas (no viscerales): facial, <sup>23</sup> de pabellón auricular, <sup>24</sup> miembro posterior completo, <sup>25</sup> neurorrafias <sup>26</sup> Trasplante de órganos <sup>27</sup> Xenotrasplante <sup>28</sup>
Hámster	Nanocirugía <sup>29</sup>
Conejo	Oftalmología, <sup>30</sup> trasplante de órganos, <sup>31</sup> estenosis vulvares <sup>32</sup>
Canino	Cirugía cardiovascular, <sup>33-34</sup> reconstrucción esofágica <sup>35</sup>
Felino	Cirugía ocular, <sup>36</sup> cirugía pancreática <sup>37</sup>
Cerdos	Cirugía laparoscópica, <sup>38</sup> trasplante <sup>39,40</sup>
Rumiantes	Cirugía cardiovascular, <sup>41</sup> defectos óseos <sup>42</sup>
Primates	Xenotrasplante (cerdo-mono), <sup>43</sup> cirugía oftálmica <sup>44</sup>



**Figura 2.** Distribución de artículos publicados en investigación en cirugía hasta la actualidad. Análisis de la estrategia de búsqueda en PubMed “surgical research”; “surgical research and animals”, abril de 2014



**Figura 3.** Producción de artículos científicos para cada especie de animal de laboratorio desde su primera aparición en PubMed. Se citan las especies más utilizadas y se excluyen las especies minoritarias (p. ej., primates, cobayos, batracios, etc.)

que influenciaron todos los cambios y avances en las prácticas quirúrgicas relacionadas con cada especialidad, que sería muy amplio para abarcar en este Relato. Con la estrategia de búsqueda en PubMed “surgical research AND historical articles AND animals” aparecen 382 artículos que abarcan esta temática y en español hemos elegido citar a Jesús Herrero y cols.<sup>12</sup>

Analizando el transcurso de la historia aparece como importante y vital para el avance del conocimiento en cirugía el uso de animales de laboratorio, como ya lo hemos señalado (Fig. 3). No obstante, no

se deben perder los conceptos de “antropomorfismo” (se asume que los seres humanos son iguales a otros mamíferos) y de “antropocentrismo” (se asume que los animales difieren mucho del ser humano). Estos conceptos están muy bien plasmados y ejemplificados en el artículo de Hutson que describe estudios sobre anomalías urogenitales y trata sobre el poder y los peligros de los modelos animales en estas patologías.<sup>47</sup> Esta situación nos lleva a resaltar la importancia del tema que describiremos a continuación.

## SECCIÓN III

### Técnica de diseño experimental

*“Investigar es una actividad que siempre resulta seductora, pero ponerse a escribir requiere mucho trabajo.”*

**Bárbara W. Tuchman, escritora norteamericana**

Dado el escaso número de publicaciones referidas a investigación científica básica en cirugía, creemos conveniente presentar de forma sucinta la técnica de diseño experimental. Esta descripción podría ser útil para quienes pretendan iniciar un trabajo de estas características en cirugía.

A pesar del uso de diferentes modelos quirúrgicos para llevar adelante investigación en cirugía, la calidad de la información que se puede obtener de un modelo estará en relación directa con su complejidad y entre los más complejos encontramos a los animales de experimentación. Constituyen uno de los últimos escalones con respecto a la complejidad del modelo y presentan una gran variabilidad intrínseca del material biológico; por lo tanto, la técnica de diseño experimental es fundamental.

El diseño experimental de un protocolo en investigación tiene diferentes etapas. A modo de ejemplo, resumiremos cada una de ellas tomando como referente un trabajo experimental, fruto de la última tesis de doctorado, desarrollado en nuestro Laboratorio de Trasplante.

**A. Definir el tema:** planteado desde un interrogante sin resolver. Debe surgir luego de recopilar todos los antecedentes para no repetir experimentos, menos aún en una ciencia que involucra a un ser vivo. De la búsqueda bibliográfica exhaustiva surgirá la especie animal más adecuada.

*Efecto del Precondicionamiento Isquémico (PCI) en modelos microquirúrgicos de isquemia-reperusión (IR) intestinal.* En este caso la especie de elección fueron roedores de laboratorio (rata-ratón) por ser los únicos animales estandarizados en nuestro medio.

**B. Plantear objetivos:** estos deben ser claros y bien definidos, y guiarán la ejecución del experimento. Se refieren a qué pretende la investigación (a continuación se describen solo objetivos generales, que siempre se detallan posteriormente en “objetivos específicos”).

- *Optimizar y aplicar modelos microquirúrgicos de IR y trasplante intestinal (TI) en ratones de laboratorio, a fin de evaluar su impacto en la disfunción temprana y alejada del injerto.*
- *Evaluar el efecto del PCI en la prevención de daño intestinal asociado a la IR en ratones.*

**C. Formular las hipótesis:** constituye la intención de explicar el fenómeno que se investigará. Esta ha de formularse en forma de proposiciones. Se debe dejar en claro que no son necesariamente verdaderas y, cuando se plantean, no es posible

asegurarlas, podrán luego comprobarse, pues constituyen proposiciones empíricas. Las hipótesis suelen provenir de la literatura.

- *El PCI aplicado al intestino por oclusión temporaria de la arteria mesentérica superior reduce los daños ocasionados por el fenómeno de la IR intestinal.*
- *El PCI podría proteger órganos distantes dañados por la IR originada en el intestino.*
- *El PCI podría tener un efecto sinérgico o aditivo al combinarlo con un tratamiento farmacológico inmunosupresor (tacrolimus) en la disminución de la IR intestinal.*
- *Los resultados obtenidos en el modelo de PCI por oclusión temporaria de la arteria mesentérica superior son extrapolables a técnicas más complejas de trasplante de intestino en roedores, con un impacto directo sobre la funcionalidad inmediata del injerto.*

**D. Justificación del tema:** surge de preguntarnos y respondernos sobre la razón de la investigación, su conveniencia, utilidad e importancia. Actualmente, además, cómo se instrumentarían sus resultados en beneficio de los pacientes (investigación traslacional). Responde a la pregunta: “¿Para qué llevamos adelante esta línea de investigación?”.

- *El TI se utiliza en pacientes con insuficiencia intestinal y falla de la nutrición parenteral total. La técnica quirúrgica y el manejo del paciente trasplantado constituyen un gran desafío debido a la gran complejidad del procedimiento. Una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente con trasplante intestinal es la lesión por IR al momento del implante. El tejido intestinal es particularmente susceptible a ella, si se lo compara con otros órganos sólidos trasplantados. Hasta la actualidad se han realizado ensayos de tratamiento del receptor con diferentes fármacos que pudieran revertir el efecto no deseado de las lesiones por IR en intestino y otros órganos trasplantados. Para atenuar esta lesión se han iniciado estudios con pretratamiento del donante utilizando fármacos inmunosupresores (mal llamado precondicionamiento medicamentoso) con resultados favorables. Sin embargo, para su aplicación clínica, es una metodología que desde el punto de vista ético y técnico presenta dificultades. De las estrategias utilizadas para reducir la lesión por IR, el PCI aparece como uno de los más prometedores. El PCI consiste en exponer al órgano a períodos breves y prolongados de isquemia seguidos de reperusión, aumentando así su resistencia a un tiempo de isquemia más prolongado. En el caso del hígado, el PCI se utiliza*

con éxito en las resecciones hepáticas mayores, e incluso algunos autores han descrito beneficios en la procuración de hígados provenientes de donantes fallecidos y de segmentos hepáticos en el trasplante con donante vivo. Contrariamente, existen pocos estudios sobre este fenómeno en el trasplante intestinal, por lo tanto no se ha aplicado en seres humanos.

**E. Elaborar el diseño experimental:** desarrollo práctico del experimento.

**Grupos experimentales**

- Grupo Control: se incluirán 6 ratones para determinaciones basales.
  - Grupo Sham: 24 ratones serán sometidos a laparotomía exploradora y toma de muestras.
  - Grupo Isquemia-Reperusión (IR): 24 ratones serán sometidos a 45 minutos de obliteración de la arteria mesentérica superior y reperusión. Posteriormente se realizará la incisión y sutura del colon.
  - Grupo Precondicionamiento Isquémico (PCI) e IR: 72 ratones (24 animales por protocolo de PCI) serán sometidos a distintos PCI seguidos de 45 minutos de isquemia con ulterior reperusión. Al finalizar, se realizará la incisión y sutura del colon.
- Obtención del material de estudio: los tiempos de muestreo posreperusión serán a los 30 minutos, 4 horas, 48 horas y 7 días del posoperatorio. Se incluirán 6 animales en cada tiempo de muestreo, por lo que cada grupo suma 24 animales a excepción del grupo de datos basales. En todos los casos se tomarán muestras de sangre, intestino, pulmón e hígado.

**Modelo microquirúrgico de isquemia intestinal**

**Precondicionamiento isquémico:** se evaluarán distintos tiempos de PCI, basándonos en la experiencia de otros autores; los llamaremos 1, 2 y 3. Se realizará por obliteración reversible de la AMS generando una isquemia transitoria durante cinco minutos. Una vez liberada la obliteración se reperfundirá el intestino por 5 minutos, repitiendo este ciclo en dos oportunidades más (PCI 1). En PCI 2, la isquemia transitoria será de 2 minutos seguida de 2 minutos de revascularización. Se repetirá el procedimiento 3 veces en total. En PCI 3, la isquemia transitoria será de 5 minutos seguida de intervalos

de 10 minutos cada uno de reperusión; se repetirá el procedimiento 2 veces.

**Muestreo:** se obtendrán muestras de sangre, intestino delgado (duodeno e íleon), intestino grueso (colon en el sitio de la sutura colónica), pulmón e hígado posreperusión.

**Determinaciones bioquímicas**

En las muestras de suero se determinarán los niveles de lactato y LDH, como parámetros de sufrimiento tisular; por otra parte se determinará TNF- $\alpha$  en circulación mediante la técnica de ELISA a las 4 horas posreperusión, como marcador de actividad proinflamatoria.

**Análisis histológico**

**Microscopia óptica:** las muestras de intestino delgado, colon, pulmón e hígado se fijarán en formol neutro al 10% y serán teñidas con hematoxilina-eosina (técnica de rutina). El grado de lesión por isquemia y reperusión intestinal será evaluado siguiendo la clasificación de Park.

**Microscopia electrónica:** en casos seleccionados se tomarán muestras de intestino, las cuales serán fijadas en glutaraldehído. Mediante este método se evaluará integridad celular.

**Inmunohistoquímica:** en casos seleccionados se realizará la evaluación de muerte celular programada (apoptosis) empleando anticaspasa 3 como anticuerpo primario. Se realizará el revelado de la inmunomarcación mediante el kit de LSAB HP (Dako, California, USA).

**Análisis estadístico:** se efectuará estadística general descriptiva (Kaplan-Meier). Los subgrupos serán comparados utilizando chi cuadrado, T-test y T-test para muestras apareadas, según corresponda. La supervivencia se analizará empleando log-rank test para comparaciones entre los grupos.

**F. Solicitar la aprobación del Comité Institucional de Usos y Cuidados de Animales de Laboratorio (CICUAL):** con el plan de trabajo establecido en detalle se debe otorgar el marco bioético adecuado y con él el aval institucional. El CICUAL es el encargado de esta función, cuya constitución y funciones detallaremos más adelante. Las instituciones que carecen de CICUAL pueden solicitar la evaluación de su plan de trabajo a uno externo.

## SECCIÓN IV

## Bioética en el uso de los animales de laboratorio

Para abordar el tema de la bioética en el uso de los animales de laboratorio en cirugía experimental, nos basamos en una afirmación de la OMS que reiteran diversos manuales y guías de buen uso de ellos: *Los investigadores y todo personal relacionado no deben olvidar de tratar a los animales de laboratorio como seres capaces de experimentar sensaciones, debiendo mantener el imperativo ético de impedir o minimizar las molestias y el dolor en el manejo de los mismos*. Muchos de los avances de la medicina en general, y de la cirugía en particular, se han logrado con las prácticas en animales. No obstante, en el marco internacional recién en 1822 se promulgó la ley de protección de los animales en el Parlamento británico regulando específicamente la experimentación animal, promovida por Charles Darwin. Llevó un largo camino a través de la historia reconocer que los animales están sometidos a nuestras prácticas y por eso se les debe respeto y gratitud. En la actualidad, se cuenta con una reglamentación en permanente cambio en pos de una reducción, refinamiento y reemplazo (concepto de las 3 R) de los animales con fines didácticos y científicos. Este concepto surge en Inglaterra en 1957, durante el Simposio sobre Técnicas Humanitarias en el Laboratorio, convocado por la Federación de Universidades para el Bienestar Animal. Posteriormente, en 1959, los autores del concepto de las "3 R", W. Russel y R. Burch, publicaron el libro *Los principios de la técnica experimental humanitaria* (reimpreso en 1992), donde se definió con precisión cada uno de los principios. Estos principios prevalecen en nuestros días y constituyen las leyes filosóficas que rigen la experimentación con animales de laboratorio.<sup>48</sup> También son llamadas el dogma ético de la experimentación animal, por lo cual todo investigador que lleva adelante un proyecto donde se involucran animales debe reflexionar profundamente acerca de la filosofía que encierran estos conceptos y ponerlos en práctica en el momento del diseño y al ejecutarlo. Esto adquiere particular relevancia en la investigación básica en cirugía donde todo acto es un procedimiento invasivo.

En nuestro país, el pionero en prestar atención al bienestar animal, o dicho de otra manera el primero en objetar el maltrato animal, fue Domingo Faustino Sarmiento. Por ello, la primera ley argentina sobre protección animal lleva su nombre y fue promulgada en 1956 como Ley Nº 14.346 de Protección Animal o "Ley Sarmiento". No obstante, no contempla específicamente a los animales de experimentación. En 1997 el decreto de la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) establece las condiciones macroambientales y microambientales así como la definición genética de pequeños roedores de laboratorio utilizados en la producción y testeo

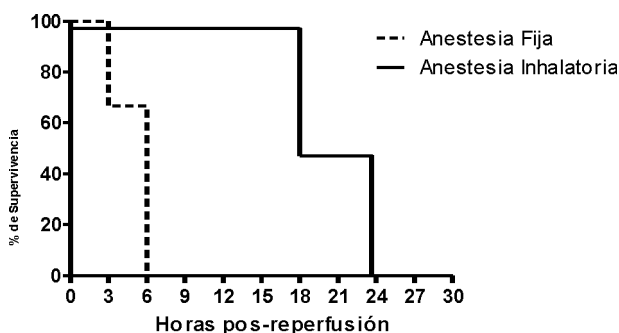
de medicamentos. Desde el año 2000 la sociedad científica cuenta con la valiosa experiencia de la Asociación Argentina de Ciencia y Tecnología de Animales de Laboratorio (AACyTAL). (<http://www.aacytal.com.ar/argentina.html>). En 2002, el Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA) establece las condiciones referidas en el decreto de la ANMAT para el resto de las especies. Además se encuentra establecida actualmente la función del Comité Institucional de Cuidado y Usos de Animales de Laboratorio (CICUAL), que tiene la importante tarea de evaluar y supervisar el manejo institucional de animales de laboratorio evaluando los protocolos de investigación que deben estar acordes con las recomendaciones internacionales. A modo de ejemplo citaremos las funciones y conformación de este, de acuerdo con el CICUAL de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata:

*Las instituciones y cátedras que mantengan, reproduzcan o utilicen animales con fines de investigación científica, pruebas de laboratorio y enseñanza deben hacerlo conforme a:*

- 1) *Un programa interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.*
- 2) *Las reglamentaciones y disposiciones surgidas a partir de un Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL).*
- 3) *Procedimientos de verificación, cuidado médico veterinario apropiado, prácticas aceptables de crianza animal y mantenimiento adecuado de las instalaciones que alojan animales.*
- 4) *Apego a las leyes, reglamentos y normas aplicables vigentes.*

## Integración de un CICUAL

El Comité se encuentra integrado por lo menos por cinco miembros de reconocida moralidad, siendo



**Figura 4.** En un trabajo de nuestro laboratorio comparamos la supervivencia posquirúrgica utilizando dos métodos anestésicos. Anestesia fija: ketamina 100 mg/kg-diazepan 5 mg/kg vs. anestesia inhalatoria: isoflurano 1,5-2%. La técnica quirúrgica se realizó en ratones de la cepa Balb/c sometidos a 40 minutos de isquemia intestinal por oclusión reversible de la AMS seguidos de reperfusión

uno Presidente, un Vicepresidente, un Secretario y por lo menos dos Vocales. Los integrantes del Comité deben incluir:

1. Médicos Veterinarios con capacitación y experiencia en animales de laboratorio.
2. Investigadores de alta jerarquía con experiencia en la investigación experimental con animales.
3. Personal de la Comisión de Bioterio de la Facultad.
4. Personal de Cátedras y/o Institutos con funciones relacionadas con el manejo de animales.

Se podrán encontrar mayores especificaciones en el *Manual de integración y funcionamiento del comité institucional para el cuidado y uso de los animales*

*de laboratorio (CICUAL)* hallable en <http://www.med.unlp.edu.ar/index.php/introduccion>

Según nuestra experiencia, las recomendaciones que de él surjan, lejos de ser un impedimento para llevar adelante un procedimiento invasivo en el animal, permiten mejorar la calidad del experimento. A modo de ejemplo: la optimización de protocolos anestésicos al cambiar la anestesia fija por inhalatoria derivó en una diferencia significativa en la supervivencia posquirúrgica de ratones con cirugía intestinal (Fig. 4). Coincidiendo con Camprodon y cols. se sabe que el estrés que provoca el acto quirúrgico modifica los resultados de los experimentos; en este artículo se describe la importancia de la analgesia en cirugías experimentales.<sup>49</sup>

## SECCIÓN V

### Obtención de recursos

Tradicionalmente ha sido complejo, para un equipo netamente quirúrgico, obtener recursos para investigar. En general, los recursos estatales ya sean para subsidios o para becas (de iniciación, perfeccionamiento o formación superior) se dirigen a grupos de investigación básica pura o fundamental, y se otorgan por concursos abiertos.

#### A. Fondos nacionales

El Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), creado en 1958, es un ente autárquico dependiente del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de nuestro país y está destinado a promover el desarrollo de la ciencia y la tecnología. Es la institución científica más importante del país y la segunda en Latinoamérica, según el SCImago Journal Rank.<sup>3</sup>

Por ser el ente de financiamiento para la investigación de mayor relevancia creemos que resulta de interés hacer referencia a sus objetivos:

- *Fomentar y subvencionar la investigación científica y tecnológica, y las actividades de apoyo que apunten al avance científico y tecnológico en el país, al desarrollo de la economía nacional y al mejoramiento de la calidad de vida, considerando los lineamientos establecidos por el gobierno nacional.*
- *Fomentar el intercambio y la cooperación científico-tecnológica dentro del país y con el extranjero.*
- *Otorgar subsidios a proyectos de investigación.*
- *Otorgar pasantías y becas para la capacitación y perfeccionamiento de egresados universitarios, o para la realización de investigaciones científicas en el país y en el extranjero.*
- *Organizar y subvencionar institutos, laboratorios y centros de investigación, que funcionen en universidades y en instituciones oficiales o privadas, o bajo la dependencia directa del CONICET.*

- *Administrar las Carreras del Investigador Científico y del Personal de Apoyo a la Investigación y al Desarrollo.*
- *Instituir premios, créditos y otras acciones de apoyo a la investigación científica.*
- *Brindar asesoramiento a entidades públicas y privadas en el ámbito de su competencia.*

El otorgamiento de subsidios se realiza por concursos anuales. De acuerdo con la categoría de cada Centro, Instituto o Laboratorio existen diversas posibilidades. Es posible solicitar subsidios como grupo ya formado o de reciente formación.

Además posee un sistema de becas con el objetivo de formar recursos humanos para la investigación, esta modalidad laboral permite a jóvenes graduados universitarios de todas las regiones del país la dedicación exclusiva necesaria para obtener grados doctorales y entrenamientos postdoctorales en distintas disciplinas, tanto en instituciones nacionales como del exterior ([www.conicet.gov.ar](http://www.conicet.gov.ar)).

#### B. Fondos provinciales

Por citar un ejemplo, la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC) de la provincia de Buenos Aires, con funciones similares al CONICET, presenta cargos de investigación y subsidios pero se circunscribe a sus laboratorios y centros asociados.

#### C. Fondos universitarios

Dentro del ámbito de las universidades públicas nacionales se otorgan becas con el objetivo de iniciarse en la actividad científica para culminar con el título de posgrado. A modo de ejemplo citamos la modalidad de becas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) (<http://www.unlp.edu.ar/>). Como becas estímulo a la investigación es importante mencionar las becas Programa para la Finalización de Tesis de Posgrado (PROFITE) del Ministerio de Educación de la Nación, que apoyan a docentes de dedicación no exclusiva que realizan sus doctorados sin estar

incluidos en los sistemas de formación formal de los investigadores o ni tienen cargos docentes de mayor dedicación, lo cual es una característica frecuente en los cirujanos que comparten su actividad profesional asistencial con actividades de investigación que generalmente no están remuneradas. (<http://portales.educacion.gov.ar/spu/convocatorias/convocatoria-profite-2014-2/>)

#### **D. Otros fondos**

Existen otros fondos para el apoyo a la investigación básica nacionales e internacionales. En nuestro país son un ejemplo de ellos las becas otorgadas por Sociedades Científicas, las Becas de apoyo a la investigación del Ministerio de Salud de la Nación Carrillo-Oñativia, las Becas de las Fundaciones Alberto Roemmers y Florencio Fiorini, etc. Es de destacar que la Asociación Argentina de Cirugía (AAC) en sus Congresos Anuales promueve e incentiva la investigación en el llamado "Forum de Investigación". Hay que tener en cuenta que, en un número significativo de casos, los recursos obtenidos a través de la industria y/o los recursos personales cubren las necesidades en forma total o parcial de los que pretenden realizar

investigación básica. A nivel internacional son muchas las instituciones de las que se pueden obtener recursos tales como los Programas de Cooperación Internacional (PCI) que nuclea varios países a través de universidades, centros, institutos y laboratorios.

En nuestra experiencia fue necesaria primero la asociación con grupos de investigación básica pura que tuvieron interés en participar en temas comunes a la cirugía. De esta forma se pudo ingresar en diferentes sistemas de aportes con subsidios o becas nacionales.<sup>50-56</sup> Una vez capacitados nuestros investigadores con formación quirúrgica y habiendo logrado con su trayectoria la categoría de Investigadores Independientes, son los que encabezan las líneas de investigación y así los pedidos de las distintas modalidades de financiamiento en forma totalmente independiente. Este proceso llevó un período no menor de 10 años.

Actualmente tenemos en nuestro país grupos de investigación reconocidos por CONICET, CIC y/o Universidades Nacionales que respondieron a nuestra consulta y se constituyen como un ejemplo de la investigación básica en cirugía en la Argentina.

## **SECCIÓN VI**

### **Referentes nacionales**

En nuestro país, la historia de la cirugía experimental acompaña los acontecimientos de la historia internacional. Hemos consultado diversos laboratorios, centros e institutos de cirugía experimental de reconocida trayectoria científica que utilizan modelos quirúrgicos. Excluimos a aquellos que realizan actividades docentes ya que no es el área de interés de este Relato. En primer término debemos mencionar que pocos son los centros que llevan adelante líneas de investigación básica en cirugía con divulgación científica de los resultados. Quienes nos respondieron y cumplen con estas características son el Hospital Italiano de Buenos Aires y la Fundación Favalaro; hemos incluido también las actividades de nuestro Laboratorio. Transcribimos literalmente los siguientes aportes recibidos de las instituciones e investigadores.

**Hospital Italiano de Buenos Aires  
Instituto de Ciencias Básicas y  
Medicina Experimental  
Dr. Pablo Argibay**

La investigación experimental programada y regulada nace en el Hospital Italiano hace más de 50 años, con la creación del Departamento de Docencia e Investigación y la Residencia Médica. En todas estas actividades fue definitoria la participación del Prof. Dr. Enrique Beveraggi quien, con un grupo de

jóvenes que se incorporaron a la residencia en cirugía, desarrolló los primeros proyectos de medicina experimental. Se desarrollaron desde modelos de tratamiento quirúrgico hasta modelos de trasplante de páncreas.<sup>57,58</sup> La segunda "oleada" de cirugía experimental se dio de la mano del Prof. Dr. Eduardo de Santibañes quien, con el Dr. Rubén Gutman del Servicio de Endocrinología, desarrolló en los años 80, un modelo experimental de trasplante de páncreas, continuado en los Estados Unidos por el Dr. de Santibañes,<sup>59</sup> y que serviría de modelo para la final implementación del trasplante clínico de páncreas en la década del 90, por el equipo del Dr. Pablo Argibay.<sup>60</sup>

A mediados de los 80, la cirugía experimental en el Hospital Italiano se centra en el proyecto de trasplante hepático, llevado a cabo en cerdos por el equipo del Dr. de Santibañes.<sup>61</sup>

A partir de los años 90, la Medicina Experimental en el Hospital Italiano se consolida definitivamente acompañando dos proyectos que se concretarían 10 años después: por una parte, el proyecto de creación de un Instituto Universitario-Escuela de Medicina y, por otra, el proyecto de creación de un Instituto de Investigaciones Básicas y Medicina Experimental. Al regreso de su formación en trasplante en Estados Unidos, el Dr. Pablo Argibay es nombrado Director de la entonces Unidad de Medicina Experimental. Comienza una etapa en la cual, además del entre-

namiento en cirugía experimental, se empiezan a desarrollar proyectos de fisiopatología, básicamente relacionados con el trasplante de órganos,<sup>62</sup> los órganos artificiales<sup>63</sup> y el trasplante celular.<sup>64</sup>

En el año 2000 se crea el Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental en el predio de Potosí 4240, frente al Hospital y comienza el desarrollo de la investigación científica aplicada a la cirugía. Se desarrolla en relación con los trasplantes y la farmacogenómica,<sup>65</sup> y comienza la etapa de la medicina regenerativa y las células madre.<sup>58,66</sup>

Actualmente, la investigación básica relacionada con la medicina en el ICBME se centra básicamente en tres proyectos:

- Medicina regenerativa, reprogramación celular y terapia génica.
- Cambios epigenéticos relacionados con diversas enfermedades.
- Farmacogenómica y factores genéticos individuales que pueden modificar la terapéutica en forma individual.

**Universidad Dr. René G. Favaloro -  
Hospital Universitario Fundación Favaloro  
Instituto de Trasplante Multiorgánico  
Dr. Gabriel Gondolesi**

La investigación experimental en cirugía fue uno de los pilares establecidos por el Dr. René G. Favaloro al crear, en 1975, la Fundación Favaloro para la Docencia y la Investigación Médica, 4 años después de su regreso a la Argentina. Para ello se crea en 1980 el Departamento de Docencia e Investigación a cargo del Dr. Ricardo Pichel. Ese año se implantó el primer corazón artificial en un ternero. En 1982 se creó la División de Investigación Básica, en la cual participaron los Dres. Crottogini, Barra y Pichel, quienes contribuyeron con trabajos de investigación sobre función ventricular. En 1984, el Dr. Ricardo Quinteiro y el Lic. Marcelo Biagetti iniciaron tareas de investigación en la electrofisiología del corazón luego de visitar la Universidad de Pennsylvania.<sup>32,67</sup> Con el tiempo, el Departamento de Docencia e investigación se convertiría en el Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas, y la División de Investigación Básica en Instituto de Investigación en Ciencias Básicas. La cirugía experimental continuó desarrollándose en modelos de cirugía cardíaca en conejos, perros y ovejas.<sup>34-68</sup> En el año 2000, el Dr. René Favaloro y el Ingeniero Enrique Pescarmona desarrollan "IMPESA Médica S.A.", una sociedad entre la Fundación Favaloro e Industrias Metalúrgicas Pescarmona S.A. con fines de investigación en el área de la salud. En el desarrollo de este prototipo de corazón artificial de flujo axial continuo participaron los cirujanos Dres. Roberto Favaloro y Alejandro Bertolotti. Estos mismos cirujanos, integrantes del equipo de

Trasplante Intratorácico más activo del país, iniciaron líneas de investigación básica-traslacional en preservación pulmonar y trasplante pulmonar en cerdos, con modelos de muerte cerebral, entre otros, quedando así consolidada el área de investigación de órganos intratorácicos.<sup>33,39-40</sup>

En el año 2006, el Dr. Gabriel Gondolesi, luego de 7 años en el Mount Sinai de Nueva York, se incorpora al programa de trasplante hepático. Con su llegada se crean las Unidades de Nutrición, Rehabilitación y Trasplante Intestinal en el Hospital Universitario. A través de un convenio de colaboración con el Laboratorio de Trasplante de Órganos de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP, crea el Laboratorio de Microcirugía Experimental de la Universidad Favaloro y se incorpora a él la especialista en microcirugía y doctora en Ciencias Veterinarias Natalia Lausada, quien se entrena, desarrolla y publica las primeras experiencias en la Argentina de trasplante intestinal heterotópico y ortotópico en roedores.<sup>69</sup> Paralelamente, junto al Dr. Martín Rumbo, miembro del LISIN (Laboratorio de Investigaciones del Sistema Inmune, también de la UNLP) comienza a desarrollar la Unidad de Investigación Traslacional e Inmunología asociada al Trasplante. Como resultado del avance en las áreas mencionadas, se desarrollan en microcirugía modelos de estudio de isquemia intestinal, preconditionamiento y pos-conditionamiento isquémico en roedores, lo que dio como resultado publicaciones locales, regionales e internacionales, y la tesis de doctorado del médico veterinario Pablo Stringa.<sup>70,71</sup> En el área de Investigación Traslacional e Inmunología se incorpora el Dr. Dominik Meier en el año 2011 y se inician los trabajos de investigación traslacional en tráfico linfocitario, folículos linfoides humanos, los estudios sobre el efecto de la inmunosupresión crónica en la constitución de estos, el rechazo y la tolerancia. El producto fueron publicaciones y la tesis de doctorado de la médica Agustina Zambarnardi.<sup>72-75</sup> En el año 2012 se suma a la cirugía de resección hepática en roedores, y se describe el primer modelo de ALPPS (*Associated Liver Partition and Portal Vein Occlusion for Stage Hepatectomy*), proyecto a cargo del Dr. Pablo Barros Schelotto. En el año 2014, se incorpora al área de Investigación Traslacional la biotecnóloga y PhD Sabrina Gambaro quien, junto a la Dra. Valeria Descalzi, trabaja en el desarrollo de investigación básica en hepatología molecular. De este modo se consolida el área de investigación básica en órganos intraabdominales.

La investigación básica y traslacional junto a la interacción de las múltiples especialidades, en el marco de la Universidad y el Hospital, permite la continua generación de ideas y potencia el desarrollo de modelos de estudio con futura aplicación clínica, permitiendo concretar el deseo del creador y compartido por quienes lo hemos seguido.

**Facultad de Ciencias Médicas -  
Universidad Nacional de La Plata  
Laboratorio de Trasplante de Órganos  
Dra. Natalia Lausada**

El Laboratorio de Trasplante de Órganos inaugurado en 1995 por el Prof. Dr. José C. Fassi, mentor de los trasplantes en la provincia de Buenos Aires desde 1985, se ha abocado a las prácticas en cirugía experimental mayoritariamente en trasplante de órganos pero también abarcando líneas de investigación básica en cirugía.

El Programa de Trasplante de Órganos y Tejidos de la Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de La Plata realiza actividades de Docencia, Investigación y Extensión Universitaria bajo la dirección del Prof. Dr. J. Clemente Raimondi.

Sus primeros integrantes realizaron con éxito trasplantes hepáticos en cerdos y surgen las primeras publicaciones de cirugías en roedores bajo la autoría del Dr. Gabriel Gondolesi.<sup>76,77</sup>

Posteriormente, y del estrecho vínculo creado por el Dr. Raimondi con el Laboratorio de Cirugía Experimental dirigido por los Dres. Robert Zhong y William Wall de la Universidad de Western Ontario, Canadá, surgen trabajos en colaboración llevados adelante con la actividad de Research Fellow en dicha Universidad en 1998.<sup>27</sup> Así, siendo la Dra. Lausada la primera becaria de investigación del Programa y con el entrenamiento en microcirugía experimental, el Laboratorio de Trasplante de Órganos se convierte en pionero en la enseñanza de la técnica microquirúrgica realizando cursos de posgrado nacionales e internacionales.<sup>78</sup>

Las líneas de investigación en trasplante experimental en roedores se han llevado a cabo con dife-

rentes Centros, Institutos y Fundaciones, y abarcan el estudio de dislipidemias y terapias inmunosupresoras en el trasplante renal experimental (Tesis de doctorado de Natalia Lausada, 2007) y trabajo premiado el mismo año en el Congreso de la Sociedad Argentina de Trasplante; las estrategias para atenuar la lesión por isquemia-reperfusión hepática (Tesis de doctorado de Ana Carolina del Pozo, 2011); estrategias para atenuar la lesión por isquemia-reperfusión renal (trabajo realizado en colaboración con el Dr. Federico Cicora, FINAER) fueron también premiados en el mismo Congreso de manera consecutiva los años 2009 y 2011; estrategias para atenuar la lesión por isquemia-reperfusión intestinal (Trabajo en conjunto con el Dr. Gabriel Gondolesi, Fundación Favaloro, Tesis de doctorado del médico veterinario Pablo Stringa, 2014).<sup>13-19,54-56,79</sup>

Además, este Laboratorio forma cirujanos de distintas especialidades con cursos de microcirugía experimental general. A modo de ejemplo y, como consecuencia de dicha actividad, actualmente se trabaja en neurorrafias periféricas (Tesis de doctorado en ejecución del médico Jorge Bustamante).<sup>26</sup> Además, se ha desarrollado un modelo quirúrgico de donante con criterios neurológicos de muerte en la rata de laboratorio (Trabajo Distinguido del médico Gustavo Zalazar en las Jornadas Científicas de la Facultad de Ciencias Médicas UNLP, 2009). El mismo cirujano actualmente lleva adelante el Proyecto de Colgajos Libres Vascularizados en la rata de laboratorio. La formación del cirujano Ezequiel Escudero en técnicas microquirúrgicas desde Ayudante Alumno,<sup>78</sup> sirvió para realizar con éxito cirugías de reimplantes de miembros en el Hospital Interzonal Oscar Alende de la ciudad de Mar del Plata.

## SECCIÓN VII

### Encuesta dirigida a los Socios de la AAC

La encuesta fue remitida a todos los Socios de la AAC para conocer su participación y experiencia en investigación básica-traslacional (IBT). Fue respondida por 215 cirujanos y elaborada con una herramienta de Google que se vuelca directamente a una base de datos en forma anónima. Al describir los resultados estaremos incluyendo todos los ítems evaluados que son resaltados y expuestos en mayúscula.

Analizadas las distintas respuestas, encontramos que el promedio de **EDAD** es de 50,1 años con un desvío estándar (D/S) de 11,6. El máximo valor correspondió a una edad de 82 años y el cirujano más joven tenía 25 años, por lo que el rango etario resultó ser de 57 años. Al analizar la edad en función de la participación en trabajos de IBT, se observa que no existe dependencia entre estas variables (P=0,082).

En el caso de las respuestas afirmativas de la tabla anterior se detallan cuántos trabajos presentaron en función de la edad en la tabla 3.

Entre aquellos cirujanos que han participado, comparamos la cantidad de proyectos en los que cada uno participó y la edad, y llegamos a la conclusión de que tampoco existe dependencia (P=0,475). Sin embargo, se observa que la mayor cantidad de Proyectos de IBT llevados a cabo corresponde a los cirujanos de edades que oscilan entre los 36 y 45 años (40 proyectos).

Posteriormente se analizó la capacitación en IBT de los encuestados cuyos resultados se presentan en la tabla 4.

El 65% de los encuestados no recibió capacitación en IBT. Al analizar por grupos etarios que en su forma-

**Tabla 2.** Participación en Proyectos por EDAD

Edad (*)	SÍ	NO
25-35	15	5
36-45	38	32
46-55	24	25
56-65	29	26
> 65	15	4
Total	121	92

**Tabla 3.** Cantidad de proyectos IBT en los que participaron según rango etario

Edad	Ninguno	1 a 2	3 a 10	>10
25-35	6	6	5	3
36-45	0	13	22	5
46-55	0	12	9	2
56-65	0	12	9	8
> 65	0	5	6	2
Total	6	48	51	20

**Tabla 4.** Capacitación en IBT según la edad

Edad	SÍ	NO
25-35	12	8
36-45	28	42
46-55	11	38
56-65	18	37
> 65	6	13
Total	75	138

ción profesional han realizado capacitación, encontramos una dependencia entre estas variables ( $P=0,043$ ). El mayor número de cirujanos preparados corresponde al rango entre 36 y 45 años, coincidente con aquellos que participan en mayor número de Proyectos.

La tabla 5 describe si ha publicado o no trabajos en IBT según rango etario.

Al igual que en la tabla 4, observamos que la publicación de trabajos de IBT en revistas y la edad tienen diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,050$ ), y el rango etario vuelve a ser el mismo.

**Tabla 5.** Publicaciones en IBT (clasificación por edad)

Edad	SÍ	NO
25-35	8	12
36-45	31	39
46-55	11	38
56-65	20	35
> 65	11	8
Total	81	132

**Tabla 6.** Frecuencia de tipo de publicación (nacional-internacional)

Frecuencia	Publicaciones nacionales	Publicaciones internacionales
1	9	10
2	15	11
3	11	6
4	4	3
5 a 10	16	4
>10	14	8

Al evaluar si existía una asociación entre publicaciones en revistas nacionales e internacionales, en función del número de esas publicaciones, vemos que esa asociación no está presente ( $P=0,492$ ), resultados que se desprenden de la tabla 6.

Al analizar la variable **género** encontramos que el 6% corresponde al género femenino, el 92,6% al masculino y el porcentaje restante corresponde a respuestas en blanco.

La pregunta referida al área principal de trabajo dentro de la cirugía presenta la distribución que se observa en la tabla 7.

El número de encuestados que respondieron "Gastroenterología" incluye también a los que consignaron como áreas: coloproctología, digestiva, bariátrica, abdominal, esófago, colorrectal y páncreas.

Han participado en **PROYECTOS IBT** 122 cirujanos del total de los encuestados que representan el 56,7%.

Al indagar si de esos Proyectos surgieron publicaciones, y en qué **carácter** lo han hecho, se obtuvieron los resultados que se expresan en la tabla 8.

**Tabla 7.** Área de trabajo en cirugía

ÁREA DE TRABAJO	Número	%
Gastroenterología	68	31,6
General	35	16,3
Hepatobiliar	22	10,2
Torácica	13	6,0
Cabeza y cuello	12	5,6
Trasplante de órganos	10	4,7
Oncología	8	3,7
Paredes abdominales	4	1,9
Traumatismo	3	1,4
HPB y trasplante de órganos	2	0,9
Gastroenterología y paredes	2	0,9
Otros	13	6,5
Sin dato	23	10,7
Total	215	100,0

**Tabla 8.** Carácter de participación en IBT

CARÁCTER	Número	%
Coautor	51	42,5
Primer autor, Coautor	32	26,7
Primer autor	15	12,5
Director, Primer autor, Coautor	8	6,7
Otro	5	4,2
Primer autor, Coautor, Otro	3	2,5
Director, Primer autor, Coautor, Otro	3	2,5
Coautor, Otro	2	1,7
Director, Primer autor	1	0,8
Total	120	100,0

De los 120 cirujanos que participaron en Proyectos de IBT, el 81,7% (n=98) lo hicieron en carácter de Primer autor y Coautor. Solo el 12,5% (n=15) lo hicieron solamente como primer autor. En los casos en los que la respuesta fue "Otro" incluyeron los términos: Colaborador, Docente-investigador (responsable de laboratorio), Equipo de cirugía oncológica, Recolección de datos, Doctorado y Tesista.

Han publicado trabajos en IBT el 38,1% (n=82) y de ellos el 72% lo hicieron en revistas indexadas. La tabla 9 muestra la distribución del total de publicaciones indexadas.

De los 215 encuestados, el 26,5% publicó en revistas indexadas (n=57) pero solamente superó los 20 artículos indexados el 8,8% (n=5).

**Tabla 9.** Cantidad de publicaciones indexadas

PUBLICACIONES INDEXADAS	Número	%
1	16	28,1
2	18	31,6
3	5	8,8
4	2	3,5
5 a 10	6	10,5
11 a 20	5	8,8
más de 20	5	8,8
Total	57	100,0

**Tabla 10.** Horas semanales dedicadas a IBT

HORAS	Número	%
1	14	14,4
2	11	11,3
3	3	3,1
4	10	10,3
5	4	4,1
6	3	3,1

Al preguntar sobre las **horas semanales** que le dedican a la actividad en IBT, se obtuvieron las respuestas que se detallan en la tabla 10.

Sobre un total de 97 cirujanos que reconocen su dedicación a la IBT, ninguno supera las seis horas semanales. Este hecho podría estar relacionado con otros aspectos evaluados, como el **estímulo** a la IBT que ofrecen las diferentes instituciones en donde desarrollan su actividad profesional. Solo el 34,9% de ellos refiere que han estimulado el desarrollo de la IBT en su lugar de trabajo.

Sin embargo, el 88,8% (n=191) responde afirmativamente que considera de **importancia** realizar IBT entre sus actividades.

El 85,6% (n=184) considera que, si en la Institución donde desarrolla su actividad asistencial incorpora IBT, sería un **impacto positivo** sobre la calidad asistencial.

La **financiación** para el desarrollo de la IBT ha sido afrontada con recursos personales en el 54,5%, mediante recursos privados en el 10,7% y con recursos obtenidos a través de instituciones financiadoras de la investigación (CONICET, CIC, Universidad, etc.) en el 9,8% de los casos.

La AAC ofrece para el 9,3% de los cirujanos encuestados **capacitación** en IBT. Entre aquellos que contestaron negativamente, manifiestan su deseo de capacitación en el 84,7% de las respuestas.

## SECCIÓN VIII

### Conclusiones

Debemos incorporar el concepto de investigación básica-traslacional a la investigación básica en cirugía, ya que los trabajos científicos en esta rama de las especialidades médicas generalmente son estudios preclínicos.

La investigación básica-traslacional debe formar parte de los procesos de educación continua de los cirujanos como parte del desarrollo del pensamiento científico.

Esta actividad requiere el trabajo interdisciplinario que incluye no solamente diferentes especialidades médicas sino otras profesiones.

Dada las características de esta actividad, todo aquel cirujano que desee iniciarse en investigación básica-traslacional inicialmente debe realizar trabajos en conjunto con investigadores básicos de carrera en temas de mutuo interés. Según mi experiencia, la manera de formarse en investigación es iniciar la tesis de doctorado y publicar los artículos que de ella se desprendan. Posteriormente, el cirujano que quiera desarrollar un Programa de Investigación básica-traslacional deberá incorporar, a su recurso humano, profesionales con dedicación de tiempo completo, que puedan ingresar en las diferentes modalidades de las instituciones de apoyo a la investigación.

Si se toma como ejemplo una revista de cirugía de reconocimiento internacional, solo un 6% de las publicaciones trataron sobre investigación básica, mientras que en la Revista Argentina de Cirugía, en casi diez años, de 403 trabajos científicos únicamente 3 correspondieron a la temática de este Relato.

De los modelos experimentales, los que más frecuentemente se adaptan a esta disciplina son los que se refieren a órganos aislados y a animales completos, especialmente roedores y cerdos. Están estandarizados y son de fácil accesibilidad.

Se destaca la importancia de una depurada técnica en el diseño experimental: definir el tema, plantear objetivos, formular hipótesis, justificar el argumento, elaborar el diseño experimental y, por último, solicitar la aprobación del CICUAL.

También debemos remitirnos a –y respetar– los principios bioéticos que implica trabajar con seres vivos, teniendo en cuenta la legislación vigente, la AACyTAL, el SENASA, las condiciones referidas en el decreto del ANMAT y por último el referido CICUAL.

Los recursos para la investigación básica-traslacional pueden provenir de fondos nacionales (CONICET), provinciales (CIC) y universitarios. Existen otras instituciones que brindan apoyo a la investigación tales como ministerios, diversas fundaciones y sociedades científicas. Con menor frecuencia y accesibilidad

están disponibles los Programas de Cooperación Internacional.

Son escasos los laboratorios, centros o institutos que realizan investigación básica-traslacional con producción científica y de reconocida trayectoria en nuestro medio. Se citan como ejemplo el Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano de Buenos Aires y el Instituto de Trasplante Multiorgánico-Hospital Universitario Fundación Favalaro; hemos incluido en ese acápite nuestro Laboratorio de Trasplante de Órganos de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP.

Se realizó una encuesta dirigida a los cirujanos Socios de la Asociación Argentina de Cirugía en relación con su actividad en investigación básica-traslacional (IBT). Fue respondida por 215 cirujanos de los cuales la mayoría pertenecen al género masculino (92,6%). La edad media de los que están involucrados en esta actividad es de 50,1 años y su rango etario más frecuente está entre 36 y 45 años. La mayoría no recibió capacitación (65%) en IBT y los que la recibieron se incluyen en el mismo grupo de los que participaron en mayor número de Proyectos. Respecto de las publicaciones que de esto se desprenden, no existen diferencias estadísticamente significativas entre la producción nacional e internacional. Es de remarcar que el 56,7% de los profesionales han respondido que participaron en Proyectos de IBT. De ellos, el 81,7% lo hizo en carácter de Director o Coautor; solo el 12,5% respondió que lo hizo como Primer autor. El 38,1% de los encuestados publicaron en revistas científicas, de los cuales el 26,5% lo hicieron en revistas indexadas. Cinco cirujanos han publicado más de 20 artículos. Llama la atención la escasa carga horaria que dedican semanalmente a la IBT ya que solo 3 cirujanos (3,1%) lo hace en 6 horas semanales. El 34,1% refiere que han estimulado el desarrollo de la IBT en su lugar de trabajo, pero reconocen en un 85,6% (n=184) la importancia de llevar adelante IBT y en un número similar 88,8% (n=191) afirman que el impacto sería positivo sobre la calidad asistencial. Es de resaltar el difícil acceso a la financiación por instituciones oficiales o privadas, lo que motiva que el principal recurso para afrontarlo sea propio de cada cirujano. Finalmente, el 84,7% (n=181) hace referencia a la necesidad de que la Asociación Argentina de Cirugía realice capacitación en IBT.

Desde el punto de vista personal es expresión y deseo de nuestro grupo de trabajo que la Asociación Argentina de Cirugía incorpore dentro de sus Capítulos la investigación básica-traslacional. Debe considerarla como parte de la formación del cirujano con capacitación y financiación por concurso de méritos, para incentivar este aspecto tan

importante de la medicina en general y de la cirugía en particular.

Es mi deseo que con este Relato pueda contribuir a que la Investigación Científica Básica-Traslacional

en Cirugía comience a transitar un camino en común con la actividad asistencial despertando el interés en cada cirujano y cumplir así con los objetivos propuestos.

## REFERENCIAS

- Pérez AS. Metodología para la elaboración de monografías y tesis. Buenos Aires: Eudeba-Cea; 1979.
- Gutiérrez SC. El modelo experimental en cirugía. Perspectiva histórica. *Cirujano General* 2000;22(3):272-8.
- Molina Martínez JL, Douglas Fernández Caraballo, González Madariaga Y, Sánchez Álvarez C. La Cirugía Experimental en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. *Revista Educación Médica del Centro (CUBA)* 2012;4(1):116-22.
- Rivero DSB. Metodología de la Investigación. Bogotá (Colombia): Shalom; 2008.
- Fauci AS. Biomedical research in an era of unlimited aspirations and limited resources. *Lancet* 1996;348(9033):1002-3.
- Forriol F, Vaquero J. The Spanish health care system: issues and challenges. *Injury* 2012;43 (Suppl 2):S1-2.
- Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature* 2008;453(7197):840-2.
- Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, Schteingart DE, Marantz PR, Anderson KE, et al. Defining translational research: implications for training. *Academic medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges* 2010;85(3):470-5.
- Bermejo J, Heras M, Segovia J, Alfonso F. [Translational cardiovascular medicine. Now or never]. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(1):66-8.
- Wehling M. Translational medicine: science or wishful thinking? *J Transl Med* 2008;6:31.
- Wehling M. Translational medicine: can it really facilitate the transition of research "from bench to bedside"? *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(2):91-5.
- Herreros JCJ, Trainini J. Investigación Traslacional en cirugía cardiovascular en el área de España. *Revista Argentina de Cardiología* 2010;78(1):61-8.
- Cicora F, Lausada N, Vásquez DN, Cicora P, Guerrieri D, González P, et al. Protective effect of immunosuppressive treatment before orthotopic kidney autotransplantation. *Transpl Immunol* 2011;24(2):107-12.
- Cicora F, Lausada N, Vásquez DN, Cicora P, Zalazar G, González P, et al. Sirolimus in kidney transplant donors and clinical and histologic improvement in recipients: rat model. *Transplant P* 2010;42(1):365-70.
- Cicora F, Roberti J, Lausada N, González P, Guerrieri D, Stringa P, et al. Donor preconditioning with rabbit anti-rat thymocyte immunoglobulin ameliorates ischemia reperfusion injury in rat kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2012;27(1):1-7.
- Cicora F, Roberti J, Lausada N, González P, Guerrieri D, Stringa P, et al. [Immunosuppression in kidney donors with rapamycin and tacrolimus. Proinflammatory cytokine expression]. *Medicina* 2012;72(1):3-9. Epub 2012/01/20. Inmunosupresión en donantes renales. Expresión de citoquinas proinflamatorias.
- Cicora F, Roberti J, Vásquez D, Guerrieri D, Lausada N, Cicora P, et al. Preconditioning donor with a combination of tacrolimus and rapamycin to decrease ischaemia-reperfusion injury in a rat syngenic kidney transplantation model. *Clin Exp Immunol* 2012;167(1):169-77.
- Cicora F, Stringa P, Guerrieri D, Roberti J, Ambrosi N, Toniolo F, et al. Amelioration of renal damage by administration of anti-thymocyte globulin to potential donors in a brain death rat model. *Clin Exp Immunol* 2012;169(3):330-7.
- Cicora F, Stringa P, Guerrieri D, Vásquez D, Toniolo F, Roberti J, et al. Evaluation of histological damage of solid organs after donor preconditioning with thymoglobulin in an experimental rat model. *Transpl Immunol* 2013;28(4):203-5.
- Del Canizo López JF, López MD, Lledo García E, García Barreno P. [Design of experimental models in surgical investigation]. *Actas Urol Esp* 2008;32(1):27-40.
- Rao RS, Rao V, Kini S. Animal models in bariatric surgery—a review of the surgical techniques and postsurgical physiology. *Obes Surg* 2010;20(9):1293-305.
- Mucke T, Borgmann A, Wagenpfeil S, Gunzinger R, Nobauer C, Lange R, et al. Autonomization of epigastric flaps in rats. *Microsurgery* 2011;31(6):472-8.
- Landin L, Cavadas PC, González E, Rodríguez JC, Caballero A. Functional outcome after facial allograft transplantation in rats. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRS* 2008;61(9):1034-43.
- Jiang J, Humar A, Gracia B, Zhong R. Surgical technique for vascularized ear transplantation in mice. *Microsurgery* 1998;18(1):42-6.
- Yan Y, MacEwan MR, Hunter DA, Farber S, Newton P, Tung TH, et al. Nerve regeneration in rat limb allografts: evaluation of acute rejection rescue. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(4):499e-511e.
- Bustamante J, Socolovsky M, Martins RS, Emmerich J, Pennini MG, Lausada N, et al. Effects of eliminating tension by means of epineural stitches: a comparative electrophysiological and histomorphometrical study using different suture techniques in an animal model. *Archivos de neuro-psiquiatria* 2011;69(2B):365-70.
- Lausada NR, Gondolesi GE, Ortiz E, Dreizzen E, Raimondi JC. [Orthotopic liver transplant in rats. Surgical technique, complications and treatment]. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2002;32(2):63-70.
- Mattis VB, Wakeman DR, Tom C, Dodiya HB, Yeung SY, Tran AH, et al. Neonatal immune-tolerance in mice does not prevent xenograft rejection. *Exp Neurol* 2014;254:90-8.
- Zeigler MB, Chiu DT. Single-cell nanosurgery. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ)* 2013;991:139-48.
- Peng R, Qin G, Li X, Lv H, Qian Z, Yu L. The PEG-PCL-PEG Hydrogel as an Implanted Ophthalmic Delivery System after Glaucoma Filtration Surgery; a Pilot Study. *Medical hypothesis, discovery and innovation in ophthalmology* 2014;3(1):3-8.
- Karahan O, Eryilmaz MA, Okus A, Ay S, Unlu Y, Cayci M, et al. Evaluating the effectiveness of spleen autotransplantation into the liver and the omentum. *Bratislavské Lekárske Listy* 2013;114(11):610-5.
- Cuniberti LA, Stutzbach PG, Guevara E, Yannarelli GG, Laguens RP, Favalaro RR. Development of mild aortic valve stenosis in a rabbit model of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2303-9. Epub 2006/06/06.
- Cabrera Fischer EI, Willshaw P, Armentano RL, Besanson Delbo MI, Pichel RH, Favalaro RG. Experimental acute right ventricular failure and right ventricular assist in the dog. *J Thorac Cardio Sur* 1985;90(4):580-5.
- Bouillon F, Sinagra A, Riarte A, Lauricella M, Barra J, Besanson M, et al. Experimental cardiac transplantation and chronic Chagas' disease in dogs. *Transplant P* 1988;20(Suppl 1):432-7.
- Predescu D, Predescu I, Boeriu M, Constantinoiu S. Motor Criteria Evaluation of Iso-anisoperistaltic Graft in Oesophageal Reconstruction - An Experimental Study of Isolated Colic Graft Motility Pattern in Dogs. *Chirurgia (Bucharest, Romania)* 2014;109(2):213-7.
- Kielbowicz Z, Kuryszko J, Strzadala L. Experimental allogenic transplantation of cornea endothelial cells in cats. *Pol J Vet Sci* 2010;13(4):731-41.
- Reber PU, Patel AG, Lewis MP, Ashley SW, Reber HA. Stenting does not decompress the pancreatic duct as effectively as surgery in experimental chronic pancreatitis. *Surgery* 1998;124(3):561-7.
- Varas J, Mejia R, Riquelme A, Maluenda F, Buckel E, Salinas J, et al. Significant transfer of surgical skills obtained with an advanced laparoscopic training program to a laparoscopic jejunojejunostomy in a live porcine model: feasibility of learning advanced laparoscopy in a general surgery residency. *Surg Endosc* 2012;26(12):3486-94.
- Lascano EC, Bertolotti A, Gómez CB, Osses J, Negroni JA, Cuniberti L, et al. Failure of IL-8 to assess early reperfusion injury follow-

- ing lung transplantation of cardiac death donor pigs. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 2009;22(5):574-82.
40. Bertolotti A, Gómez C, Lascano E, Negroni J, Cuniberti L, Yannarelli G, et al. Effect of preservation solution on graft viability in single-lung transplantation from heart-beating donors in pigs. *Transplant P* 2007;39(2):355-7.
  41. Lubienski A, Bitsch RG, Lubienski K, Kauffmann G, Duex M. Radiofrequency ablation (RFA): development of a flow model for bovine livers for extensive bench testing. *Cardiovasc Inter Rad* 2006;29(6):1068-72.
  42. Flanigan DC, Harris JD, Brockmeier PM, Lathrop RL, Siston RA. The effects of defect size, orientation, and location on subchondral bone contact in oval-shaped experimental articular cartilage defects in a bovine knee model. *Knee Surg Sport Tr A: official journal of the ESSKA* 2014;22(1):174-80.
  43. Cox A, Zhong R. Current advances in xenotransplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT* 2005;4(4):490-4.
  44. Riau AK, Angunawela RI, Chaurasia SS, Lee WS, Tan DT, Mehta JS. Reversible femtosecond laser-assisted myopia correction: a non-human primate study of lenticule re-implantation after refractive lenticule extraction. *PLoS One* 2013;8(6):e67058.
  45. Plummer SC. III. Research on the Surgical Anatomy of the Middle Meningeal Artery. *Ann Surg* 1896;23(5):540-72.
  46. Crile G, Dolley DH. An experimental research into the resuscitation of dogs killed by anesthetics and asphyxia. *J Exp Med* 1906;8(6):713-25.
  47. Hutson JM, Baskin LS, Risbridger G, Cunha GR. The power and perils of animal models with urogenital anomalies: Handle with care. *Journal of Pediatric Urology* April 12, 2014; doi: 10.1016/j.jpuro.2014.03.003. [Epub ahead of print].
  48. Broadhead CL, Watson J. Communication of the three Rs within establishments: some problems and solutions. Report of a LASA Alternatives Section meeting. Laboratory Animal Science Association. *Alternatives to Laboratory Animals: ATLA* 2001;29(2):193-7.
  49. Camprodon RA, Bowles MJ. Perioperative analgesia in experimental small bowel transplantation. *Transplant P* 2006;38(6):1857-8.
  50. Gómez Dumm IN, Raimondi C, Touceda L, Fassit JC. Effect of methyl-prednisone and cyclosporine on the lipid pattern and polyunsaturated fatty acid biosynthesis in the rat. *Acta Physiologica, Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana: órgano de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas y [de] la Asociación Latinoamericana de Farmacología* 1999;49(3):124-33.
  51. de Gómez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA, Raimondi C. Lipid abnormalities in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis. *Medicina* 2001;61(2):142-6.
  52. de Gómez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA. Variations in the lipid profile of patients with chronic renal failure treated with pyridoxine. *Lipids in health and disease* 2003;2:7.
  53. de Gómez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA. Variations in the lipid profile of patients with chronic renal failure, treated with folic acid. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung Journal International de Vitaminologie et de Nutrition* 2003;73(3):215-20.
  54. Lausada NR, de Gómez Dumm IN, Camihort G, Raimondi JC. Lipid pattern in kidney-transplanted rats without immunosuppressive therapy. *Transplant P* 2002;34(1):380-3.
  55. Lausada N, de Gómez Dumm Nelva T, Georgina L, Gisela C, Clemente R. Effect of different immunosuppressive therapies on the lipid pattern in kidney-transplanted rats. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 2005;18(5):524-31.
  56. Lausada N, de Gómez Dumm IN, Raimondi JC, de Alaniz MJ. Effect of cyclosporine and sirolimus on fatty acid desaturase activities in cultured HEPG2 cells. *Transplant P* 2009;41(5):1865-70.
  57. Beveraggi EM, Sivori EC, Sivori EA, Sivori JA, Caruso ES, Cascardo S, et al. [Experimental study of gastric freezing]. *Boletines y trabajos-Sociedad de Cirugía de Buenos Aires* 1964;48:710-42.
  58. Virno F, Beveraggi EM. [On preventive ligation of the inferior mesenteric vein in surgical therapy of cancer of the left colon and rectum]. *Il Policlinico Sezione chirurgica. 1965;72(6):313-20.*
  59. Diliz-Perez HS, Hong HQ, de Santibañes E, Bedetti C, Iwatsuki S, Shaw BW, Jr., et al. Total pancreaticoduodenal homotransplantation in dogs immunosuppressed with cyclosporine and steroids. *Am J Surg* 1984;147(5):677-80.
  60. Hyon SH, Groppa R, Pekolj J, Giudice C, Domenech A, Litwak L, et al. [Kidney and pancreas transplantation: initial experience at a single transplant center in Argentina]. *Medicina* 1999;59(6):685-92.
  61. Campra JL, Pérez V, de Santibañes E. [Liver transplantation: current status]. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 1983;13(4):741-4.
  62. Barbich M, Hyon SH, Vieiro Laucirica M, Mullen J, Sorroche P, Furzi A, et al. Effect of embolization of impure islets on liver histology and biochemical variables. *Transplant P* 1998;30(2):415-6.
  63. Argibay PF, Hyon SH, Martínez-Garbino J, Vázquez JC, Rosa-Diez G, Pekolj J, et al. Polyacrylonitrile membrane interposition between a xenograft and a patient in fulminant liver failure: the concept of xenohemodiafiltration in clinical practice. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 2000;46(4):505-10.
  64. Barbich M, Lorenti A, Hidalgo A, Ielpi M, de Santibañes M, de Santibañes E, et al. Culture and characterization of human hepatocytes obtained after graft reduction for liver transplantation: a reliable source of cells for a bioartificial liver. *Artif Organs* 2004;28(7):676-82.
  65. Ferraris JR, Argibay PF, Costa L, Jiménez G, Coccia PA, Ghezzi LF, et al. Influence of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus maintenance doses and serum levels after renal transplantation: age dependency and pharmacological interaction with steroids. *Pediatr Transplant* 2011;15(5):525-32.
  66. Gimeno ML, Hyon SH, Argibay PF. [Cell therapy for diabetes mellitus: beyond stem cells]. *Medicina* 2011;71(3):267-73.
  67. Cabrera Fischer EI, Willshaw P, de Forteza E, Biagetti M, Altman R, Morales MC, et al. Animal model of acute pulmonary thromboembolism treated by local recirculation of streptokinase through the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93(4):620-7.
  68. Bertolotti AM, Álvarez FA, Defranchi S, Álvarez M, Laguens RP, Favalaro RR. Successful circumferential free tracheal transplantation in a large animal model. *Journal of Investigative Surgery: the Official Journal of the Academy of Surgical Research* 2012;25(4):227-34.
  69. Lausada N, Stringa P, Cabanne A, Ramisch D, Machuca M, Galvao F, et al. [Impact of ischemia-reperfusion injury on long survival rate in intestinal transplantation in rats]. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2011;41(2):129-36.
  70. Meier D, Cagnola H, Ramisch D, Rumbo C, Chirido F, Docena G, et al. Analysis of immune cells draining from the abdominal cavity as a novel tool to study intestinal transplant immunobiology. *Clin Exp Immunol* 2010;162(1):138-45.
  71. Meier D, Rumbo M, Gondolesi GE. Current Status of Allograft Tolerance in Intestinal Transplantation. *International Reviews of Immunology*. 2013.
  72. Stringa P, Lausada N, Romanin D, Machuca M, Cabanne A, Rumbo M, et al. Defining the nonreturn time for intestinal ischemia reperfusion injury in mice. *Transplant P* 2012;44(5):1214-7.
  73. Stringa P, Romanin D, Lausada N, Machuca M, Raimondi JC, Cabanne A, et al. Ischemic preconditioning and tacrolimus pretreatment as strategies to attenuate intestinal ischemia-reperfusion injury in mice. *Transplant P* 2013;45(6):2480-5.
  74. Zambarnardi A. *Trasplante de intestino*. Buenos Aires: Universidad Favalaro; 2013.
  75. Zambarnardi A, Gondolesi G, Cabanne A, Martínez MI, Solar H, Rumbo M, et al. Serum albumin level during intestinal exfoliative rejection: a potential predictor of graft recovery and patient outcome. *Clin Transplant* 2013;27(2):E137-42.
  76. Gondolesi GE, Semplici AM, Luna GC, Vidal MS, Arauz MS, Raimondi JC, et al. Alpha-Tocopherol reduces hepatocyte ischemia-reperfusion injury in an isolated rat liver model. *Transplant P* 1998;30(6):2885-8.
  77. Gondolesi GE, Lausada N, Schinella G, Semplici AM, Vidal MS, Luna GC, et al. Reduction of ischemia-reperfusion injury in parenchymal and nonparenchymal liver cells by donor treatment with DL-alpha-tocopherol prior to organ harvest. *Transplant P* 2002;34(4):1086-91.
  78. Lausada NR, Escudero E, Lamonega R, Dreizzen E, Raimondi JC. Use of cryopreserved rat arteries for microsurgical training. *Microsurgery* 2005;25(6):500-1.
  79. Lausada NR, Bouillon S, Bouillon F, Tacconi de Gómez Dumm IN. Erythrocyte membrane, plasma and atherosclerotic plaque lipid pattern in coronary heart disease. *Medicina* 2007;67(5):451-7.



# ÍNDICE

## PARTE II: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

*Dr. Carlos A. Vaccaro*

<b>PRÓLOGO</b>		23
<b>INTRODUCCIÓN</b>		24
<b>SECCIÓN I</b>	La importancia de la investigación clínica para el cirujano	24
	¿Cuál es la importancia de la investigación para el cirujano en formación?	24
	¿Cuáles son las barreras y los facilitadores de la investigación en cirugía?	24
	¿Cómo evaluar la actividad de investigación?	26
<b>SECCIÓN II</b>	Aspectos relacionados con las publicaciones	27
	¿Por qué un cirujano debe publicar?	27
	¿Qué se debe publicar?	27
	¿Dónde se debe publicar?	27
	¿Cómo escribir un artículo original?	28
	¿Cuáles son los requisitos para ser autor?	28
	¿Cómo funciona el proceso editorial?	30
	¿Cómo se jerarquizan las revistas científicas?	33
	¿Cómo realizar una lectura crítica?	35
<b>SECCIÓN III</b>	La cirugía basada en la evidencia	36
	¿Qué es la medicina basada en la evidencia y cuáles son sus alcances?	36
	¿Cuál es la situación de la cirugía basada en la evidencia?	36
	Revisión sistemática y metanálisis: ¿cuáles sus ventajas y limitaciones?	37
	¿Qué lugar ocupan los registros?	38
	¿Cuál es el papel de los líderes de opinión?	39
	Niveles de evidencia y grados de recomendación	39
	¿Variación, innovación o investigación?	39
<b>SECCIÓN IV</b>	Aspectos metodológicos	42
	El protocolo: ¿cuál es la pregunta?	42
	¿Cuál es el mejor diseño para responder a la pregunta?	43
	La generalización de los resultados: población blanco y muestra del estudio	44
	¿Cuáles son las amenazas a la validez?	44
	La prueba de hipótesis	46
	¿Diferencia estadísticamente significativa o diferencia clínicamente importante?	48
	¿Qué son los intervalos de confianza?	48
	Pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad y valores predictivos	49
	Aspectos éticos de la investigación clínica	50
	Revisión ética de los protocolos de investigación	50
	Resumen y comentarios finales	51



## PRÓLOGO

El Relato del Congreso Argentino es una distinción a la trayectoria de un cirujano y su Institución. En mi caso, a esa Institución, debo mi formación y desarrollo profesional como cirujano e investigador. Estoy persuadido de que no me hubiera podido ser posible alcanzar este logro en otro lugar. El Hospital Italiano de Buenos Aires es el ámbito ideal para el desarrollo científico de un cirujano ya que ofrece un alto volumen de pacientes, la posibilidad de una dedicación exclusiva, el soporte de expertos investigadores clínicos y básicos, el reconocimiento de las autoridades y la pujanza de los Residentes y “Fellows”, siempre ávidos de nuevos conocimientos.

En un Relato suele exponerse claramente una posición personal. Sin embargo, la temática en esta oca-

sión no permite consideraciones personales mayores. Por este motivo, mi impronta personal está plasmada en la selección de los conceptos desarrollados y su forma de integración, sobre la base de mi experiencia con la investigación en cirugía. El presente texto es fruto de una extensa búsqueda bibliográfica, una encuesta nacional e incontables momentos compartidos con médicos que piensan y reflexionan con intensidad, eficacia y sin egoísmo. Muchos de ellos han colaborado corrigiendo el texto o revisándolo críticamente. Si bien el contenido preliminar enviado mantuvo su formato, sin duda el aporte de cada uno de ellos le dio un matiz mucho más maduro y completo. A todos ellos mi más profundo agradecimiento.

**Carlos A. Vaccaro**

*Dedicado al Profesor  
**Dr. Enrique Marcelo Beveraggi,**  
Líder, Jefe y Amigo*

## INTRODUCCIÓN

*“Investigar es ver lo que todos los demás han visto, y pensar lo que nadie más ha pensado.”*

**Albert Szent-Gyorgyi**

Históricamente, la mayoría de las intervenciones en la práctica clínico-quirúrgica estuvieron basadas en usos, costumbres, dogmas y experiencias no sustentadas por estudios rigurosos. En la actualidad, la toma de decisión basada en la evidencia es exigida no solo por la comunidad científica sino también por instituciones, prestadores de salud y los propios pacientes. Asimismo, el conocimiento en cirugía ha profundizado su fundamento multidisciplinario demandando a los cirujanos un adecuado entendimiento de las publicaciones que incluyen metodología más compleja. Por estos motivos, los cirujanos deben ampliar su conocimiento y capacidad para evaluar críticamente la evidencia publicada. Una adecuada comprensión en este campo no solo permite que el cirujano aumente su habilidad para potenciar su actividad científica y la de sus discípulos, sino también contribuye a que el cirujano moderno no pierda su papel protagónico en los equipos multidisciplinarios.

## REFERENCIAS

1. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992;268(17):2420-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1404801>. Accessed April 9, 2014.
2. Young JM, Solomon MJ. Improving the evidence-base in surgery: evaluating surgical effectiveness. ANZ J Surg. 2003;73(7):507-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12864826>.

## SECCIÓN I

### La importancia de la investigación clínica para el cirujano

*“La verdadera ciencia enseña, por encima de todo, a dudar y a ser ignorante.”*

**Miguel de Unamuno**

En esta sección se describen la importancia que tiene la investigación clínica en la formación y actividad profesional de un cirujano, los factores que actúan como barreras y facilitadores de ella y cuáles son las formas de evaluarla.

#### **¿Cuál es la importancia de la investigación para el cirujano en formación?**

La investigación es importante para el desarrollo intelectual, crítico y ético de los cirujanos.<sup>1</sup> El primer acercamiento a la investigación debería concretarse durante el período de formación.<sup>2</sup> La Society of Academic and Research Surgery of Great Britain and Ireland recomienda que todos los Residentes de cirugía realicen actividad de investigación ya que considera que brinda numerosas ventajas personales y grupales: permite desarrollar habilidades de análisis crítico y mejorar la comprensión; enriquece las investigaciones en curso y fomenta el desarrollo

El concepto de Cirugía Basada en la Evidencia<sup>1</sup> fue introducido casi 10 años más tarde que el de Medicina Basada en la Evidencia.<sup>2</sup> Si bien esta se considera la mejor aproximación para una toma de decisión, no deja de tener desventajas y limitaciones, algunas de las cuales son propias de la cirugía. En este contexto, los objetivos del presente relato son enfatizar la importancia de la investigación para el cirujano y brindar herramientas que faciliten las publicaciones y la lectura crítica. A estos fines, el relato está dividido en 4 secciones: en la primera se destacan las ventajas que brinda investigar a los cirujanos formados y en formación, y se presentan sus barreras y facilitadores; en la segunda se desarrollan los aspectos relacionados con las publicaciones, detallando el proceso editorial y cómo determinar el derecho y la jerarquización de la autoría; en la tercera sección se abordan los aspectos correspondiente a la Cirugía Basada en la Evidencia y en la cuarta se presentan los aspectos metodológicos básicos que se requieren para la adecuada redacción y lectura crítica de un artículo científico. A fin de facilitar la comprensión y el repaso del contenido del Relato, al final de cada sección se incluye un apartado con los conceptos destacados y las referencias correspondientes.

de nuevas líneas; proporciona experiencia para la obtención de recursos económicos y desarrolla habilidades para futuros liderazgos.

Si bien la profundidad y la duración de la investigación durante una Residencia dependen en gran parte de la vocación, capacidad e intención futuras de cada persona, todo programa de Residencia debería incluir formalmente un contenido mínimo y un objetivo por alcanzar. En este sentido el *Intercollegiate Surgical Curriculum* del Reino Unido establece 3 niveles de desarrollo científico para alcanzar durante la formación del cirujano, que van desde la capacidad para realizar un trabajo de investigación simple hasta la obtención de un doctorado (Tabla 1).

#### **¿Cuáles son las barreras y los facilitadores de la investigación en cirugía?**

Entre los factores que pueden actuar como barreras se encuentran la falta de tiempo, la capacitación y la tutorización. Un 75,7% de los 289 cirujanos encuestados refirieron al menos uno de estos factores. A estas variables objetivables se les suman las relacionadas con la idiosincrasia del cirujano y su

**Tabla 1.** Requerimientos para ser desarrollados a medida que progresa la formación básica del cirujano (de acuerdo con el *Intercollegiate Surgical Curriculum*, modificado por el autor)

<p><b>Nivel 1</b></p> <p>Objetivo: ser capaz de realizar un estudio de investigación simple y presentar los resultados Actividad práctica: analizar la evidencia publicada</p>
<p><b>Nivel 2</b></p> <p>Objetivo: ser capaz de plantear una pregunta de investigación; proponer el enfoque metodológico para resolverla; llevar a cabo la investigación, difundir sus resultados, identificar áreas para futuras investigaciones Actividades prácticas: realizar una presentación ante un Comité de Ética; realizar una presentación de un encuentro nacional; realizar una publicación en una revista revisada por pares</p>
<p><b>Nivel 3</b></p> <p>Objetivo: demostrar un enfoque riguroso de la investigación Actividades prácticas: publicar un artículo en una revista con revisión de pares como primer autor; obtención de un posgrado (p. ej., doctorado); participación en una revisión sistemática con resultados definidos; ser revisor de una revista indexada</p>

actividad específica en un ámbito como el quirófano, que no promueve la discusión de ideas. Entre los facilitadores se encuentran los cursos de capacitación, la dedicación a tiempo completo en una institución, la motivación por parte de los líderes y el apoyo económico. En la encuesta, un 50,5% de los cirujanos había realizado un curso de investigación. Este grupo tuvo una participación más frecuente en investigación que los que no lo habían realizado (51,3% vs. 35,2%,  $p=0,006$ ). Asimismo, la realización de un curso se asoció a una mayor proporción de presentaciones en congresos nacionales (83,6% vs. 65,7%),  $p<0,001$  e internacionales (41,1% vs. 25,2%,  $p<0,01$ ).

Sin duda la dedicación a tiempo completo en una sola institución y la motivación de los líderes son grandes facilitadores. De acuerdo con la encuesta, un 61% de los cirujanos refirió no sentirse motivado a investigar en su lugar de trabajo. A su vez, aquellos que reciben mucho estímulo (10,4% de la muestra) publicaron en un porcentaje significativamente mayor que el resto (93,3% vs. 62%,  $p=0,0001$ ). Si bien el estímulo no influyó en la proporción de presentaciones al Congreso Argentino (77,8% vs. 75%,  $p=0,6$ ), aquellos que recibieron estímulo realizaron una proporción significativamente mayor de comunicaciones en congresos internacionales (49,1% vs. 24,4%,  $p<0,01$ ).

En el contexto de la motivación también es muy importante el reconocimiento económico que “proteja” este tipo de actividad no tan lucrativa. En el año 1992, bajo la Jefatura del Profesor Doctor Enrique M. Beveraggi, el Servicio de Cirugía General creó una Sección de Investigación a cargo del Doctor Pablo F. Argibay. Esta sección concretó sus 2 objetivos: brindar apoyo para el desarrollo de la investigación a los médicos del Servicio y crear un Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental (ICBME) que finalmente se concretó en el año 1999. Esta línea se continuó durante las sucesivas Jefaturas y en los últimos años se han incentivado especialmente

las publicaciones en revistas internacionales totalizando durante 2012-2013, 73 artículos en revistas indexadas.

Los Jefes de Residentes, Jefe de Secciones y Jefes de Servicio y Departamento de Docencia tienen la responsabilidad de fomentar esta actividad y brindar facilitadores para los Residentes. En una encuesta-evaluación anónima sobre actividad académica realizada entre 109 Residentes del Hospital Italiano de Buenos Aires, los Residentes de Cirugía General obtuvieron una puntuación idéntica a los de Clínica Médica (6,2), ubicándose por debajo de los Residentes de Urología con 7,4 y por delante de los de Gastroenterología y Traumatología. Independientemente del Servicio al que pertenecían, los Residentes que tenían una publicación relevante habían realizado un curso de investigación en una mayor proporción (30,2% vs. 12,3%,  $p<0,05$ ), habían tenido un mayor tiempo protegido (15,1% vs. 8,5%  $p<0,05$ ) y una mayor proporción de tutores (25,4% vs. 10,2%,  $p<0,05$ ). Desde 2011 a 2013 la residencia produjo 12 publicaciones indexadas en PubMed, y los cirujanos con beca de especialización han obtenido 2 premios anuales de la Academia Argentina de Cirugía.

Un modelo facilitador con alta tasa de éxito es el propuesto por la *London School of Surgery* y que consiste en un esquema que intercala tiempos definidos de investigación supervisada.<sup>3</sup> Desde este año, mediante un convenio con el sector de investigación clínica del Servicio de Clínica Médica, se implementó un nuevo programa en la residencia de Cirugía General del Hospital Italiano que aporta una aproximación progresiva y guiada a la investigación clínica. El programa consiste en la rotación exclusiva de un mes en cada año de la residencia, en la cual el Residente irá trabajando sobre los diferentes pasos de la investigación clínica y básica. Así, en el primer año tienen un curso introductorio en metodología y comienzan a profundizar sobre el tema que van a

investigar hasta llegar finalmente a la pregunta de su investigación. Durante el segundo año se los acompañará en los diferentes pasos del armado del protocolo de investigación brindándoles las herramientas necesarias para elegir el mejor diseño para su pregunta y definir correctamente las diferentes etapas del protocolo. En el tercer año realizan el análisis de los datos recolectados entre ambas rotaciones para finalmente en su último año concluir el trabajo de investigación el cual deberá ser presentado o publicado. En todas estas etapas se encuentran supervisados por un integrante del sector de Investigación Clínica del Servicio de Clínica Médica. Es de destacar que, durante las rotaciones en este sector, los Residentes tienen su tiempo protegido y no deben realizar actividad asistencial ni guardias los días de semana.

Otro facilitador importante es el fomento a la investigación a través una política institucional consensuada. En este sentido, el Hospital Italiano ha formado un Consejo de Investigación que, entre otras funciones, asesora a la Dirección en cuanto a la asignación de los fondos disponibles para investigación no financiada por empresas. Dichos fondos provienen del "overhead" abonado a la Institución por la industria biomédica generadora de protocolos. Adicionalmente el Consejo de Investigación, dada su representatividad, puede sugerir políticas y líneas de investigación institucional, las que luego son consideradas por el Departamento de Docencia e Investigación (DDI), el Departamento de Investigación del Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano, el Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental y los grupos y comités que funcionan bajo el Convenio de Alianza Estratégica y los investigadores en general. El Consejo de Investigación está compuesto por 11 miembros (un representante de la Dirección Médica; dos Jefes de Departamento o sus representantes, uno de ellos el del DDI; un miembro del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental; un miembro del Comité de Ética de Protocolos de Investigación; un miembro del Comité de Investigación Clínica; un miembro del Comité de Investigación en Educación Médica; un miembro del Instituto Universitario Escuela de Medicina y tres representantes de profesionales investigadores. Actualmente se están otorgando 8 becas anuales y se proyecta adicionar una Beca de Educación Médica y un subsidio. Por otra parte, el Instituto Universitario otorga anualmente dos becas para inicio de tesis de doctorado y tres subsidios de investigación, uno en educación médica, uno en ciencias básicas y uno en investigación clínica.

### ¿Cómo evaluar la actividad de investigación?

No existe ningún método simple ni objetivo para la evaluación de un investigador. Las organizaciones extranjeras de apoyo a la investigación científica y las redes sociales de investigadores como el *Research*

*Gate* (<http://www.researchgate.net>) utilizan el factor de impacto de las revistas donde publican sus participantes para categorizarlos. Este tipo de valoración (particularmente notable en el Reino Unido) ha llevado a que las universidades prioricen las ciencias básicas (que producen investigación publicada en revistas de mayor factor de impacto), en detrimento de la investigación clínica. Otra desventaja de estos sistemas es que alientan investigaciones en las áreas densamente desarrolladas (en las que un gran número de científicos pueden citar el trabajo) y desalientan nuevas líneas de investigación menos citables. Otra debilidad mayor de utilizar el factor de impacto para jerarquizar a un investigador en particular es que esto presume que el aporte de cada autor es igualitario cuando en realidad suele ser muy diferente. Incluso, si bien las revistas más importantes tienen reglamentadas las actividades que justifican la autoría, la inclusión por cortesía o compromiso es frecuente (véase Sección II). Para solucionar estos problemas, en 2012 se desarrollaron una serie de recomendaciones, conocidas como *The San Francisco Declaration on Research Assessment (DORA)*,<sup>4</sup> que pretenden detener el uso del factor de impacto para juzgar el trabajo de un científico individual y corregir las distorsiones en la evaluación de la investigación científica.

Alternativamente al uso del factor de impacto, existen otras formas de medir el índice de citación de artículos individuales (como la frecuencia de su citación) y de un autor (total de citas o el promedio de citación por artículo). Para la evaluación de los autores existen otras mediciones de las cuales la más notable es el índice H que indica la mayor cantidad de artículos publicados con un determinado número de citas. Asimismo, el índice M (que se calcula dividiendo el índice H por el número de años desde la primera publicación) permite compensar el menor tiempo para publicar o ser citados que tienen los científicos jóvenes en relación con los más experimentados. En resumen, a causa de las debilidades que presentan todos los índices mencionados, la jerarquización de la actividad científica debería basarse en una valoración cualitativa que, en lugar de estimar la cantidad de publicaciones, incentive el desarrollo de trabajos que introduzcan un aporte realmente significativo.

### Conceptos destacados:

- La investigación es importante para el desarrollo intelectual, crítico y ético del cirujano. Entre las barreras identificadas está la falta de tiempo y recursos. La motivación por parte de las autoridades y la realización de cursos facilitan las publicaciones y participaciones en eventos científicos especialmente los internacionales.
- No existe ningún método simple ni objetivo para la evaluación de un investigador. Una debilidad

del factor de impacto para jerarquizar a un investigador es que presume que el aporte de cada autor es igualitario cuando en realidad suele ser muy diferente. Alternativamente al uso del factor de impacto existen otras formas de medición (el índice de citación de artículos individuales, el índice H y el índice M).

- A causa de las debilidades que presentan todos los índices mencionados, la jerarquización de la actividad científica debería basarse en una valoración cualitativa que, en lugar de valorar la cantidad de publicaciones, incentive el desarrollo de trabajos que introduzcan un aporte realmente significativo.

## REFERENCIAS

1. Mariette C, Piessen G, Robb WB. Publishing in surgery: how and why? *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(4):587-93.
2. Steffes CP, Dulchavsky SA. Basic science curriculum during residency: justification based on in-training examination scores. *Am J Physiol.* 1994;267(6 Pt 3):S109-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7998608>.
3. Association of Surgeons of Great Britain and Ireland 35-43 Lincoln's Inn Fields, London W 3PE). *The Place of Research and Other Educational Experience in UK Surgical Training: Guidance for Surgical Trainees.* 2010.
4. Alberts B. Impact factor distortions. *Science.* 2013; 340(6134):787.

## SECCIÓN II

### Aspectos relacionados con las publicaciones

*"No tienes que escribir porque quieres decir algo, tienes que escribir porque tienes algo que decir."*

**Scott Fitzgerald**

#### ¿Por qué un cirujano debe publicar?

La creciente carga asistencial y administrativa, la falta de reconocimiento institucional y la retribución económica atentan contra el desarrollo académico de los médicos. Probablemente por estos motivos, para la mayoría de los cirujanos publicar no sea lo más importante. Incluso algunos nunca escribirán durante su carrera. Sin embargo, la productividad científica tiene implicancias en la reputación de los departamentos quirúrgicos y la obtención de apoyos económicos, por lo que su papel es cada vez más importante.<sup>1</sup> Así existen dos tipos de razones que justifican esforzarse para realizar una actividad académico-científica: las altruistas y las personales. Las razones altruistas incluyen el deseo de difundir lo que uno sabe en retribución a los conocimientos recibidos de nuestros maestros. Los médicos tenemos la obligación moral de comunicar cualquier nueva observación significativa, sea esta positiva, negativa o un éxito o un fracaso.<sup>2</sup> Entre las razones personales se incluyen la mejora del propio conocimiento y la capacidad para opinar, el reconocimiento de colegas, el desarrollo de contactos profesionales y la promoción dentro del ámbito académico. En un hospital académico es responsabilidad de los miembros mayores (*senior*) crear un ambiente que conduzca al desarrollo de investigaciones y publicaciones, así como también permitir que los miembros más jóvenes crezcan científicamente y adquieran su propia independencia intelectual.

#### ¿Qué se debe publicar?

Para los cirujanos jóvenes puede ser difícil saber "qué" se puede publicar, "dónde" debe ser

publicado y "cuál" es la mejor manera de escribir. Para el cirujano experimentado, el desafío es publicar en forma rápida un buen artículo en una revista de alto impacto. A pesar de la importancia de publicar, el "arte de publicar" no suele ser enseñado durante la carrera ni en los programas de especialización.

Para publicar se debe tener algo que decir. Para el joven cirujano, la comunicación de caso es útil a fin de desarrollar las primeras habilidades que se requieren para una publicación. Existen numerosos ejemplos de renombrados editores en jefe de revistas indexadas cuya primera publicación fue este tipo de comunicaciones. Lamentablemente, la presión del "factor de impacto" hace que las mejores revistas en general no acepten este tipo de informes. Los estudios retrospectivos constituyen un nivel superior totalmente adecuado para realizar una publicación relevante pero es importante que contribuyan con un conocimiento nuevo. Un artículo técnico, basado en la descripción de una innovación, habitualmente es de interés para un amplio rango de lectores. Para realizar un estudio prospectivo aleatorizado se requiere un escenario académico adecuado o la colaboración internacional. El estudio en curso sobre el efecto del mosapride en el íleo posoperatorio en cirugía colorrectal laparoscópica llevado a cabo por los residentes del Hospital Italiano de Buenos Aires es un ejemplo de la factibilidad de un estudio complejo cuando una Institución brinda el marco adecuado y hay cirujanos jóvenes capacitados y altamente motivados.

#### ¿Dónde se debe publicar?

Si bien se suele destacar la relevancia de lograr una publicación en una revista extranjera, la publicación en revistas locales es de gran importancia para alcanzar difusión nacional sin la barrera idiomática y fomentar el desarrollo de nuestras Sociedades

Científicas. Afortunadamente, las recomendaciones del grupo Vancouver<sup>3</sup> admiten la duplicación de publicaciones bajo ciertas circunstancias (aprobación de ambos editores, focalización en diferentes tipos de lectores, aclaración a pie de página).

El inglés se ha convertido en el lenguaje internacional de la literatura médica. Varios estudios han demostrado que los artículos escritos en inglés son muchos más citados.<sup>1</sup> Mientras que su factor de impacto promedio es 3,7, el de los artículos en alemán es 0,6, en francés de 0,5 y en japonés de 0,5 (no hay mención del idioma castellano). Por esta razón, si se cuenta con un marco académico adecuado, se debe aspirar a lograr una publicación en una revista indexada. De acuerdo con la encuesta, el 43% de los cirujanos tienen publicaciones de este tipo con una mediana de 2, un intervalo de confianza del 95% de 2 a 3 y un rango de 1 a 30.

Al elegir la revista se debe valorar la masa potencial de lectores, la jerarquía de la revista y la posibilidad de aceptación. Estos aspectos no siempre se conjugan: ciertas revistas con alto impacto tienen un número reducido de lectores (p. ej., el *American Journal of Transplantation* cuyo factor de impacto es de 6,2). En relación con la aceptabilidad, lograr publicar en una revista indexada es cada vez más difícil debido a la constante mejora en la calidad de los trabajos realizados. La tasa de rechazo en revistas como *Annals of Surgery* y el *British Journal of Surgery* es de 80% y 85%, respectivamente.<sup>1</sup>

### ¿Cómo escribir un artículo original?

La redacción debe ser simple, clara y efectiva. En la tabla 2 se detallan las principales recomendaciones para lograr estos objetivos. El informe de los estudios observacionales debe seguir las recomendaciones STROBE resumidas en la tabla 3. Las recomendaciones para estudios aleatorizados se conocen como CONSORT<sup>5</sup> y exceden la extensión de este relato. Cabe aquí un llamado de atención sobre el denominado "salami-slicing", definido como la estrategia de dividir los datos que hacen al cuerpo de evidencia de una investigación en varias publicaciones. Esto permite aumentarlas e incluir más autores. Si

bien no es una duplicación, tienen una consecuencia negativa: la publicación redundante tiende a hacer sobrestimar el efecto de la intervención.

### ¿Cuáles son los requisitos para ser autor?

La noción de autoría está vinculada a la contribución intelectual e implica un proceso científico emocionante y gratificante. De acuerdo con el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE),<sup>3</sup> conocido también como grupo Vancouver, los autores deben: 1) contribuir sustancialmente a la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de los datos; 2) redactar el artículo o su revisión crítica y 3) aprobar la versión final del artículo. De acuerdo con esta definición, la exclusiva provisión de pacientes no justifica la autoría. Si bien estas definiciones son claras, la inclusión inapropiada de autores es muy frecuente.<sup>6</sup>

### ¿Cuáles son los tipos de autoría inapropiada?

La autoría "honoraria" se refiere a los casos de inclusión de un colega de mayor rango que no efectúa una contribución relevante. Muchos autores jóvenes y subordinados se sienten obligados o presionados para añadir autores en sus trabajos. Se estima que la prevalencia de la autoría "honoraria" en las principales revistas médicas es del 25% en los trabajos originales, del 15% en las revisiones y del 11% en las editoriales.<sup>7</sup> La autoría "de regalo" se presenta cuando el nombre de un colega de similar rango se añade como un gesto de amistad o para recibir una retribución similar. La autoría por invitación se da cuando el nombre de una persona, por lo general un científico influyente con numerosas publicaciones, se añade a la lista de autores con la especulación de aumentar las posibilidades de publicación. Un tipo de autoría peligrosa es la "fantasma".<sup>8</sup> Se da cuando la industria contrata a un escritor (que no figura como autor) para desarrollar el artículo y atribuye la autoría a expertos invitados con la intención de añadir relevancia científica. Otra forma de autoría fantasma es la que se produce por la contribución de los revisores particularmente cuando sugieren grandes cambios.

**Tabla 2.** Recomendaciones para una redacción exitosa

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solo discutir una idea por oración</li> <li>2. Usar párrafos para un mismo grupo de ideas</li> <li>3. Eliminar palabras superfluas y evitar el uso de sinónimos para referirse a aspectos relevantes</li> <li>4. Evitar oraciones redundantes</li> <li>5. Elegir la palabra y oración más clara y corta posible</li> <li>6. Usar voz activa</li> <li>7. Usar gramática similar en todas las oraciones</li> <li>8. Evitar repeticiones de los resultados en tablas, texto y discusión</li> <li>9. Elegir un título que sea conciso, informativo, atrapante y contenga las palabras clave</li> </ol> |
|--|

**Tabla 3.** Resumen de las recomendaciones STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies*)<sup>4</sup> para el informe de estudios observacionales

Introducción	
Antecedentes/Racionalidad	
Objetivo	
Materiales y métodos	
Escenario ( <i>setting</i> ):	Diseño del estudio, el lugar de realización, período de reclutamiento, exposición, seguimiento y la recolección de datos
Participantes	Criterios de selección, fuente y métodos de selección, método de seguimiento
VARIABLES	Definición de "outcome", exposiciones, confundidores y modificadores de efecto
Sesgos	Descripción de medidas para evitarlos
Tamaño de muestra	Explicar su cálculo
Método estadístico	
Resultados	
Participantes	Cantidad para cada etapa del estudio (elegibles, incluidos, seguidos, y analizados)
Datos descriptivos	Características demográficas de los participantes, cantidad de pacientes sin datos, resumen de seguimiento
Datos de <i>outcome</i>	Informe de los eventos
Resultados principales	Estimaciones y su precisión (intervalos de confianza del 95%), "no ajustadas" y "ajustadas por confundidores"
Discusión	
Resultados principales	Resultados relacionados con el objetivo
Limitaciones	Discusión de limitaciones debidas a imprecisión y potenciales sesgos, (considerando la magnitud y dirección del efecto)
Interpretación	Interpretación de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares
Generalización	Discusión de la validez externa de los hallazgos

### ¿Cómo puede evitarse la autoría inapropiada?

Muchas revistas exigen el detalle de la contribución de cada autor. Sin embargo, esto no es considerado en el cálculo de los diversos indicadores de citación. Si bien la inclusión de múltiples autores puede estar justificada por el hecho de que las actuales investigaciones requieren la participación de diferentes disciplinas, instituciones e incluso países, el hecho de que el número de autores no influya en el impacto personal promueve lo que ha sido definido como "poliautoritis".<sup>9</sup> Frente a esta situación hay 2 posibilidades de ajuste: una cualitativa y otra cuantitativa. En relación con la primera, las Universidades extranjeras suelen considerar, para la promoción de sus investigadores y profesores, la evaluación de la calidad del artículo científico en particular y el lugar ocupado entre los autores, priorizando el primero y el último lugar (en ocasiones también el segundo y el tercero, que suelen ser los incluidos en las referencias). La forma de ajuste cuantitativa tiene varias alternativas propuestas. La más reciente ha sido publicada en el *Journal of Medical Ethics* por J. Kovacs<sup>10</sup> e implica que los autores asignen un valor numérico a su grado de contribución expresado en

fracciones decimales, la suma de las cuales no debe ser mayor que 1,0. De esta forma, se podría crear un índice específico para cada colaborador para cada cita métrica. Un ejemplo sería el siguiente: autor 1A (0,4), B (0,3), C (0,2), D (0,1). Las cifras anteriores indican la contribución en porcentaje de cada autor al artículo, donde la suma es 1 (100%). Este sistema quitaría incentivo a la inclusión de autores honorarios cambiando la estrategia actual de "ganar-ganar" (incluir a un autor para luego ser incluido en retribución). Por otra parte, es necesario destacar que es evidente que los problemas de autoría traspasan las políticas de las revistas individuales y debería involucrar a los jefes y líderes de grupos. Mientras que en el exterior, algunas instituciones médicas tienen normas claramente especificadas para abordar este tema, en nuestro país no se han desarrollado.

### ¿Cómo debe definirse el orden de los autores?

A pesar de la relevancia asignada al orden de los autores no existen criterios internacionalmente implementados. Por esta razón es altamente recomendable aclarar y acordar los objetivos principales que se deben seguir para la autoría antes de comenzar

el trabajo. Recientemente se ha publicado una interesante propuesta puntuada, basada en la actividad de cada autor (Tabla 4).<sup>11</sup> En general, el primer autor es el que tuvo la idea original o el que más trabajo realizó. El último autor suele ser el autor "senior" que contribuye intelectualmente guiando el estudio y es por lo general el que asume la plena responsabilidad de la integridad y exactitud de los datos, la contribución de los autores y las comunicaciones con editores y colegas. En ocasiones, las publicaciones aclaran que las contribuciones del primero y segundo autor han sido iguales. A diferencia de las comunicaciones en la Academia Argentina de Cirugía, en el Congreso Argentino de Cirugía, a semejanza de los Congresos extranjeros, el primer autor es generalmente el médico en formación que tuvo a cargo la mayor parte de la escritura.

### ¿Cómo funciona el proceso editorial?

Conocer los aspectos generales que los editores y revisores consideran no solo es importante para aquellos que tienen que realizar esta función sino para los autores que desean lograr su aprobación. Inicialmente, el comité editorial determina si el tema, el alcance del manuscrito y su contribución a la literatura son adecuados para esa revista (este proceso

**Tabla 4.** Puntuación para determinar orden de autoría de acuerdo con la participación en el desarrollo del artículo

Tipo de participación	Puntos
Creación de la idea y desarrollo de hipótesis	6
Estructura de métodos	6
Conducción y coordinación del estudio	5
Escritura del manuscrito	5
Coordinación del grupo de investigación	4
Revisión de literatura	4
Sugerencias importantes incorporadas al estudio	4
Resolución de problemas importantes	4
Creación o desarrollo de equipos	3
Recolección de datos	3
Análisis estadístico	3
Orientación en la escritura del manuscrito	3
Preparación para un evento científico	3
Presentación para un evento científico	2
Director del lugar del estudio	2
Provisión de pacientes o material	2
Provisión de recurso económico	2
Sugerencias menores incorporadas al estudio	1
Retribución económica	-5

suele tardar menos de un mes). Los editores buscan manuscritos que representen avances, que hayan sido preparados con cuidado, claros y fáciles de leer, que posean una fuerte argumentación y sigan las normas éticas. Si se cumplen estos criterios, el editor selecciona dos o más revisores, considerando la sugerencia de los autores. El revisor recibe la solicitud junto al resumen del trabajo y tiene por lo general un período de dos semanas para aceptar o excusarse. De aceptar, se le da el acceso al texto completo y se le brinda un "link" con los artículos relacionados con el tema. La tarea del revisor se basa en tres aspectos clave: la originalidad, la estructura del artículo (Tabla 5) y los aspectos éticos (el revisor también tiene la responsabilidad de informar sospechas de publicación duplicada, fraude, u otros aspectos éticos). Los revisores tienen de 2 a 6 semanas para realizar su evaluación y enviar comentarios confidenciales al editor, comentarios al autor, en ocasiones una categorización puntuada de diferentes aspectos (claridad, relevancia, etc.) y, sobre todo, su recomendación. En los comentarios a los autores, muchos revisores comienzan con un breve resumen del artículo que incluye su impresión sobre la importancia del artículo para la comunidad científica así como las fortalezas y debilidades generales. Este resumen proporciona a los editores y autores una prueba de que el revisor ha entendido el contenido del manuscrito. El comentario confidencial al editor es, en general, breve y destaca los puntos fuertes y débiles del estudio con recomendaciones para las acciones que se deben tomar. El tercer punto clave es determinar su recomendación: las revistas suelen proporcionar una de las siguientes calificaciones: aceptación, revisión menor, mayor revisión, o rechazo (hay un promedio de 2 revisiones antes de la aceptación).<sup>2</sup> Solo luego de completar su informe, el revisor tiene acceso al resto de las revisiones y a la decisión del editor que valora todas ellas. Los autores reciben esta información y, de no ser rechazado el manuscrito, se les da un plazo para efectuar los cambios solicitados.

### ¿Cuál es la función de la revisión por pares (peer review)?

La revisión por pares es un componente esencial del proceso científico y médico-editorial. Su objetivo es proporcionar una evaluación crítica, imparcial e independiente de los manuscritos presentados. Los revisores tienen dos funciones clave: en primer lugar, ayudar a los editores a juzgar si un manuscrito presentado es adecuado para su publicación, proporcionando su opinión de expertos. La segunda es proporcionar una retroalimentación constructiva a los autores acerca de cómo mejorar el texto para que pueda ser aceptable para su publicación. Sin duda, las sugerencias de los revisores suelen mejorar sustancialmente la calidad del manuscrito, especial-

Tabla 5. Lista de verificación para la revisión de un manuscrito

<p><b>Título*:</b> ¿Describe claramente el manuscrito?</p> <p><b>Resumen</b> ¿Se puede entender sin leer el manuscrito?</p> <p><b>Introducción**</b> ¿ Proporciona una justificación para llevar a cabo el estudio? ¿ La justificación está basada en una revisión exhaustiva de la literatura médica anterior? ¿La pregunta es original? ¿El propósito del estudio está definido con claridad?</p> <p><b>Metodología</b> ¿Los métodos utilizados son válidos y fiables? Diseño prospectivo/retrospectivo Tamaño muestral Criterios de inclusión Análisis estadístico</p> <p><b>Resultados</b> ¿Están claramente descriptos y en una secuencia lógica? ¿Las figuras y tablas muestran adecuadamente los resultados importantes? ¿Las figuras y tablas se explican por sí mismas? ¿No hay repeticiones de datos en figuras/tablas/texto? ¿Los resultados son razonables y esperados?</p> <p><b>Discusión</b> ¿La pregunta de investigación fue contestada? ¿Están las conclusiones sustentadas en los resultados del estudio? Si hay resultados inesperados, ¿los autores los explican de manera adecuada? ¿Los resultados mayores son comparados con los estudios previos? ¿Los autores señalan limitaciones del estudio? ¿Se señalan las implicancias clínicas del nuevo estudio?</p> <p><b>Referencias</b> ¿Hay referencias no plenamente representadas en el artículo? ¿Hay referencias importantes que no se mencionan? ¿La lista de referencias sigue el formato de la revista? <b>¿Es el manuscrito conciso y fácil de entender ?</b></p>
---

\* La importancia del título como predictor para la aceptación fue recientemente evaluada en el Peer Review Congress. Las tasas de rechazo de los manuscritos con títulos clasificados como "malos", "adecuados" y "buenos" fueron de 88%, 73% y 61%, respectivamente (P = 0,002 ).

\*\* En la introducción se debe definir la naturaleza del problema y el estado actual de los conocimientos y las lagunas en la literatura. El más importante es que la hipótesis o el propósito del estudio deben estar establecidos y la relevancia de la pregunta de investigación debe ser clara, concisa y completa.

mente en la discusión de las limitaciones del estudio, generalizaciones, el uso de intervalos de confianza y las conclusiones.

Si bien la revisión por pares es el mejor método para determinar si un artículo debe ser publicado, este es un proceso propenso a errores y sesgos. G. Emerson y cols.<sup>12</sup> realizaron un estudio dando dos versiones de un estudio ficticio a 200 evaluadores para dos revistas de ortopedia. Los dos manuscritos eran idénticos, excepto que la conclusión fue positiva en uno y negativa en el otro. Casi todos los encuestados (98%) recomendaron la publicación del estudio positivo. Notablemente, solo el 71% recomendó el estudio con resultado negativo aunque tenía el mismo valor científico. Además, los revisores encontraron más errores en las presentaciones del estudio negativo. Adicionalmente, los revisores pueden estar sesgados por la institución de la cual proviene el estudio, por los autores o por el propio interés sobre el tema.<sup>13</sup>

Cabe destacar que, aunque la actividad de los revisores es demandante y compleja (el tiempo estimado para la revisión de un manuscrito puede variar

desde 45 minutos hasta ocho horas, con una media de 2,7), no suele tener una compensación económica ni tampoco existen programas de educación formales (si bien las revistas proporcionan guías al momento de efectuar la tarea). Esta probablemente sea la razón por la cual la búsqueda de colaboradores es cada vez más difícil y existen problemas con la puntualidad y la calidad de los comentarios. La motivación del revisor puede originarse en la posibilidad de tener acceso temprano a la nueva información, o bien porque considera esa actividad como una oportunidad para mejorar sus habilidades de evaluación. Recientemente, algunas revistas como *Diseases of the Colon & Rectum* han comenzado a ofrecer la posibilidad de que el revisor reciba créditos para el Programa de Educación Continuada (*Continuing Medical Education, CME*) solicitando que su revisión sea calificada por el editor en jefe de la revista y llenando una encuesta sobre su experiencia durante el proceso de revisión.

En relación con los aspectos éticos concernientes a los revisores, dado que el manuscrito evaluado es propiedad intelectual de los autores, los revisores

deben mantener la confidencialidad. No es apropiado compartirlo ni discutirlo en detalle con otros colegas antes de ser aprobado por el editor. Los revisores no deben citar o referirse al texto antes de su publicación, ni deben utilizar la información para avanzar en su propio trabajo, especialmente cuando el manuscrito se relaciona con su investigación.

#### ¿Por qué se rechaza un manuscrito? (y cómo evitarlo)

Es excepcional que un manuscrito sea aceptado en forma directa. El promedio de revisiones antes de la publicación es de 2 y el período entre el envío inicial y la publicación suele ser de entre 3 y 6 meses.<sup>14</sup> Cuando el artículo se rechaza de plano, la decisión es prácticamente definitiva y no tiene sentido ninguna argumentación. Por el contrario, cuando se solicita una revisión (especialmente si es una "revisión menor"), la respuesta de los autores es determinante para la decisión final de los revisores.<sup>14</sup> Además de la carta al Editor en Jefe se debe enviar una carta con las respuestas punto por punto y aclarando cómo fue modificado el texto. Los aspectos solicitados pueden incluir aclaraciones o cambios. Cuando el cambio incluye una modificación metodológica o estadística mayor, puede implicar un cambio sustancial en el estudio. En este caso, si bien aceptar las sugerencias aumenta la probabilidad de aceptación, también es válido defender lo realizado con argumentaciones sólidas. En última instancia, puede intervenir el Editor en Jefe para tomar posición. En la tabla 6 se detallan las diez razones más frecuentes por las que un manuscrito puede ser rechazado. Si bien los aspectos relacionados con la gramática, ortografía, estilo de bibliografía, etc. podrían considerarse de importancia relativa, cuando están correctamente desarrollados dan la pauta del grado de esfuerzo dedicado al texto y de la experiencia de los autores.

#### ¿Cuál es la función de los editores?

Además de la evaluación inicial del manuscrito, la elección de los revisores y la eventual intervención cuando hay opiniones contradictorias entre los revisores, hay otros 3 aspectos en los que los editores participan activamente: la resolución de disputas éticas, la reconsideración de artículos ya publicados y el desarrollo de políticas de investigación.

**Disputas éticas:** el editor puede intervenir cuando hay conflictos de autoría o mala conducta tal como plagio, duplicación y fabricación de datos. En el último Peer Review Congress se destacó la abundancia de resultados que son demasiado buenos para ser verdaderos y se sugirió que el registro de estudios aleatorizados se extienda a los de tipo observacional. También se llamó la atención sobre los autores que son sospechosamente productivos: utilizando un programa informático para analizar las tendencias en la autoría en MEDLINE entre 2008 y 2012, se encontró que el número de publicaciones por año por autor llega a ser de 43, lo que implica 1 artículo cada 10 días de trabajo en un año. Esto llevó a un llamado de atención a las Instituciones para que no solo intervengan frente a una baja producción sino también en casos de una producción excesiva que ponga en duda los resultados. Para este escenario tan complejo se requiere que los editores estén específicamente capacitados. En una encuesta realizada en los Estados Unidos, si bien el 86% de los editores en jefe se autoconsideró fiable en sus conocimientos sobre la ética de publicación, una gran proporción no respondió correctamente cuando se les presentó un caso práctico: el 18% sabía cómo manejar correctamente el plagio, 30% cómo responder cuestiones de autoría y solo el 15% fue capaz de dar una solución apropiada a los conflictos de interés.<sup>15</sup> A fin de facilitar esta tarea, en Europa se han creado varios comités independientes para manejar la deshonestidad científica, como por

**Tabla 6.** Las diez razones de rechazo de un manuscrito y sus posibles sus soluciones

1. No es del interés de la revista	Es muy importante revisar la revista específica para la que está escribiendo y adaptar el documento para ajustarlo
2. Técnicamente inadecuado	Seguir las guías para el autor
3. Lenguaje inadecuado	Utilizar servicios profesionales de traducción médica
4. Estudio muy "local" o pequeño	Orientar a una revista nacional
5. Contiene muchas ideas	Enfocar la pregunta de investigación
6. No añade nuevo conocimiento	Justificar el trabajo en la introducción
7. Metodología o estadística inadecuada	Asesorarse con metodólogos
8. Conclusión ilógica o no justificada	Ajustar las conclusiones a los hallazgos del estudio sin ignorar evidencia fuerte de la literatura.
9. El documento no está bien estructurado	Seguir la estructura exigida por la editorial. Lograr que el argumento "fluya"
10. Discusión inadecuada o insuficiente	Estructurarla de acuerdo con exigencias de la editorial. Contrastar resultados con publicaciones previas evitando la repetición de datos

ejemplo el Committee on Publication Ethics (COPE), la World Association of Medical Editors (WAME) y la Office of Research Integrity (ORI). Estas organizaciones brindan guías y recomendaciones, reciben casos de instituciones, revistas y científicos individuales y pueden investigar casos por su propia iniciativa. El COPE (<http://publicationethics.org/>) publica recomendaciones y ejemplos reales de disputas éticas, tal como el caso de un científico que recomendó revisores falsos para actuar como su propio revisor. Como parte de la estrategia preventiva, en Dinamarca se dictan cursos sobre buena práctica científica y deshonestidad, obligatorios para los investigadores jóvenes.

**Reconsideración de artículos ya publicados:** cuando existe disputa o mala conducta, el editor puede decidir la “retracción” de un artículo, expresar su preocupación o emitir una corrección. La “retracción” se debe realizar si hay una clara evidencia de que los resultados no son fiables, si los resultados han sido publicados previamente (“publicación redundante”) o son plagiados. Consiste en la publicación de una nota del editor donde se especifican todos los datos del artículo en cuestión y a su vez en la versión digital del artículo aparece una clara leyenda. Desde 1980 hasta la fecha se han registrado 6119 retracciones, lo que representa el 0,03% de las 17.800.000 publicaciones. Si bien este porcentaje es bajo, existen aspectos preocupantes: se estima que desde 1975 aumentó 10 veces y que el 67,4% de las retracciones fueron atribuibles a fraude o sospecha de fraude (43,4%), publicación duplicada (14,2%) y plagio (9,8%).<sup>16</sup> En una evaluación de 788 artículos de investigación en idioma inglés de PubMed entre los años 2000 y 2010 se demostró que los autores fraudulentos se centran más en las revistas de alto impacto, que el 53% de los documentos fraudulentos fue escrito por un primer autor que había escrito otras publicaciones retraídas y que los artículos de Estados Unidos tuvieron una índice mayor de retracciones que el resto del mundo.<sup>17</sup> Un caso paradigmático es el de Joachim Boldt (anestesiólogo alemán considerado como uno de los principales investigadores de coloides) que se encuentra bajo investigación penal por posible falsificación de hasta 90 estudios de investigación. Otra de las estimaciones alarmantes es la derivada de los estudios realizados que demuestran que hasta el 60-70% de los trabajos de investigación biomédica puede contener resultados irreproducibles.<sup>18</sup>

Cuando se reciben pruebas no concluyentes sobre mala conducta o si hay sospecha (pero no confirmación) de resultados no fiables, el editor debe emitir una expresión de preocupación (*expression of concern*). Por último, ante la detección de un error menor honesto, el editor puede emitir una corrección.

**Desarrollo de políticas editoriales:** los editores también participan en el desarrollo de recomendaciones sobre la política de manejo de la información. Un ejemplo son los “Requisitos de uniformidad para

manuscritos enviados a revistas biomédicas: Escritura y Edición de publicaciones biomédicas”, un documento elaborado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE)<sup>3</sup> y ampliamente utilizado por las revistas como base de la política editorial. Entre otras consideraciones, estos requisitos expresan la oposición a los acuerdos contractuales que nieguen a los investigadores la posibilidad de examinar los datos de manera independiente. Si bien, para permitir la presentación de la protección de patentes, admite el derecho de los patrocinadores a revisar un manuscrito por un período determinado (30 a 60 días) antes de su publicación, exime a los autores de tener el consentimiento del patrocinador. Esto se fundamenta en los costos crecientes que han llevado a potenciar a las CRO (*contract research organization*) y a los patrocinadores corporativos llevando a que los investigadores puedan tener poca o ninguna participación en el diseño del ensayo, ningún acceso a los datos brutos y participación limitada en la interpretación de los datos.

### ¿Cómo se jerarquizan las revistas científicas?

La evaluación de la calidad de las publicaciones científicas es un problema no resuelto. Los métodos más utilizados son los “índices bibliométricos” y se basan en la estadística de las citas. Si bien son objetivos y ofrecen un método estándar para el análisis de la producción científica, fueron diseñados para evaluar el impacto de las revistas científicas y no la calidad de los procesos científicos. Pese a que han adquirido cada vez más aceptación, han demostrado debilidades y limitaciones. A continuación se describen los índices más utilizados.

### ¿Qué es el “factor de impacto”?

El factor de impacto (FI) fue desarrollado en 1960 para medir la importancia de una revista a fin de que los bibliotecarios pudieran decidir qué publicaciones debían adquirir. Es un indicador que se calcula dividiendo el número de citaciones de los documentos publicados en los dos últimos años por el número de documentos “citables” publicados por la revista en el mismo período de tiempo (Tabla 7).<sup>19</sup> Es de destacar que solo se incluyen como documentos “citables” (denominador), los artículos originales pero no los artículos de revisión, editoriales o cartas al editor. Esto permite la posibilidad de cierta manipulación editorial para aumentarlo (véase más adelante). Actualmente, el cálculo lo efectúa Thomson-Reuters y los valores tienen un amplísimo rango que va de 0 a más de 100 (<http://impactfactor.weebly.com>). La mayoría de las revistas con orientación quirúrgica tienen entre 2 y 6 (Tabla 8). Si bien la primera idea que surge es que el factor de impacto representa la importancia y calidad de una revista, el número de las citas no mide realmente la calidad de la publicación y además el período

**Tabla 7.** Cálculo del factor de impacto para una revista (ejemplo año 2014)

A: Citas en 2014 de artículos publicados durante los 2 años previos (2013: 100, 2012: 200, total: 300)  
 B: Número de artículos publicados durante los 2 años previos (2013: 70, 2012: 80, total: 150)  
 Factor de impacto: A/B (300/150) = 2

**Tabla 8.** Factor de impacto de las revistas quirúrgicas más consultada en nuestro medio

Revista	Factor de impacto 2013	Ubicación en relación con todas las revistas de cirugía	Ranking por cuartiles
<i>Ann Surg</i>	6,3	1	A
<i>Am J Transplant</i>	6,2	2	A
<i>Brit J Surg</i>	4,8	6	A
<i>J Am Coll Surgeons</i>	4,5	7	A
<i>Ann Surg Oncol</i>	4,1	9	B
<i>Liver Transplant</i>	3,9	11	B
<i>Transplantation</i>	3,7	12	B
<i>J Thorac Surg</i>	3,4	14	B
<i>Ann Thorac Surg</i>	3,4	15	B
<i>Surg Endosc</i>	3,4	16	B
<i>Surgery</i>	3,3	17	B
<i>Dis Colon Rectum</i>	3,3	18	B
<i>Am J Surg</i>	2,5	39	C
<i>Int J Colorectal Dis</i>	2,4	42	C
<i>World Journal Surgery</i>	2,3	45	C

**Tabla 9.** Características no relacionadas con la calidad científica que afectan el factor de impacto (FI)

- El FI suele ser mayor en las revistas de ciencias básicas que en las revistas clínicas
- Las revistas en idioma inglés tienen mayor FI que las revistas en otros idiomas
- Las revistas de Estados Unidos tienen mayor FI que las revistas europeas
- Las revistas de revisión tienen mayor FI que las revistas que publican artículos originales
- Los artículos de revisión tienen mayor FI que los artículos que ellos citan
- Las más prestigiosas revistas en diferentes especialidades tienen FI muy variables
- Los artículos metodológicos tienen mayor FI que los que proveen nuevos datos
- Las revistas con acceso electrónico tienden a elevar su FI

de cálculo base para citas es muy corto, considerando que los artículos clásicos son citados frecuentemente aun después de décadas. Asimismo, existen numerosos factores (detallados en la Tabla 9) no relacionados con la excelencia científica que afectan su cálculo.<sup>20</sup>

#### ¿Cuáles son la real importancia y las limitaciones del factor de impacto?

El factor de impacto es importante para los editores a fin de establecer estrategias para darle mayor visibilidad y accesibilidad a la revista; para los autores, a fin de decidir entre dos o más revistas de especialidades similares y lograr una mayor difusión

de su trabajo, y para las bibliotecas, a fin de adquirir los recursos más requeridos. Por otra parte, el factor de impacto tiene numerosas limitaciones.<sup>21</sup> En primer lugar, refleja más la revista que los artículos publicados en ella. Si bien puede interpretarse que un factor de impacto de 5 significa que un artículo publicado en esa revista fue citado en promedio 5 veces cada año, este promedio no refleja la realidad de cada artículo. Aunque los artículos más citados son una pequeña proporción de los que se publican en una revista, contribuyen mayoritariamente al factor de impacto de esta (se estima que el 90% de este indicador está dado por el 50% de los artículos más citados, y que el 10 al 50% de los artículos no

son citados nunca). Es por esto que asumir que todos los artículos de una revista son de similar calidad es erróneo. En segundo lugar, puede ser manipulado tanto por los autores como por los editores, ya que para el cálculo del factor de impacto en el numerador se incluyen todas las citas y para el cálculo del denominador solo se incluyen los artículos originales, notas y revisiones. Publicar cartas al editor o editoriales que consiguen aumentar el número de citas, sin modificar el denominador aumenta el indicador. La publicación de artículos de revisión o informes técnicos que tienen mayor probabilidad de ser citados también incide. Otra forma reconocida de aumentar el factor de impacto es incrementar la tasa de autocitaciones, refiriendo artículos publicados en la misma revista o artículos publicados por el mismo autor (se considera que, para ser aceptable el porcentaje de autocitas, este no debe superar el 20%).<sup>22</sup> Esto puede ser consecuencia de la citación coercitiva por parte de los editores que exigen la inclusión de determinadas referencias antes de la aceptación del artículo.<sup>23</sup>

#### ¿Cuáles son los usos incorrectos del factor de impacto?

Por lo mencionado, no siempre comparar las revistas basándose en el FI puede ser correcto. Cuando el tipo de artículo no es similar, la comparación no es válida (p. ej., *The New England Journal of Medicine* [FI: 51,6] frente a *Nature* [FI: 38,6]). Asimismo, dado que el FI puede verse como un promedio de todas los artículos de la revista, no permite evaluar la calidad de un artículo en particular (p. ej., un informe de caso en *Gastroenterology* [FI:12,8] versus un estudio aleatorizado publicado en el *Journal of Hepatology* con un FI de 9,8). El Google Académico (<http://scholar.google.es>) es una alternativa para la valoración de un artículo en particular, ya que valora el recuento de citas de cada artículo. El FI no es buen indicador para jerarquizar a un autor en particular, ya que en general el aporte individual es muy variable en cada artículo y asimismo existe la autoría de cortesía (véase el apartado correspondiente).

#### ¿Cuáles son las alternativas al factor de impacto?

El índice de inmediatez indica el número de veces que, en promedio, son citados los documentos de una revista el mismo año en que se publican. Se calcula dividiendo las citas hechas de artículos publicados en esa revista el mismo año que se publican, sobre el número total de artículos publicados ese año en esa revista. El *SC Imago Journal Rank* (indicador SJR) evalúa tanto el número de citas que recibe una revista como la importancia y el prestigio de las revistas de donde las citas provienen. Por su parte, el Eigenfactor es un índice de la importancia total

de una revista que las clasifica según el número de citas recibidas, pero que también pondera las citas de acuerdo con el nivel de las revistas que realizan la cita.

#### ¿Cómo realizar una lectura crítica?

La lectura crítica de un artículo requiere conocimientos de bioestadística y epidemiología clínica. Si bien esos temas sobrepasan el alcance de este relato, en esta sección y en la próxima se brindan elementos que permiten mejorar la interpretación de la evidencia publicada. Para profundizar las habilidades se sugiere leer el libro de Greenhalgh.<sup>24</sup> Otra forma de adquirir habilidades críticas es a través del programa *Evidence-Based Reviews in Surgery* desarrollado por el American College of Surgeons y la Canadian Association of General Surgeons. Este ofrece revisiones de artículos accesibles a través de las web de diferentes asociaciones dando oportunidad de acceder a las críticas de expertos de determinados artículos y participar por medio de una lista de discusión. Una versión resumida de este material se publica en la revista *Diseases of the Colon & Rectum*.<sup>25</sup>

#### Conceptos destacados:

- Las guías Vancouver exigen que para ser autor se debe: 1) contribuir sustancialmente a la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de los datos; 2) redactar el artículo o efectuar su revisión crítica y 3) aprobar la versión final del artículo. La autoría inapropiada incluye la honoraria, de regalo y fantasma.
- A pesar de la relevancia asignada al orden de los autores no existen criterios internacionalmente aceptados. Es altamente recomendable aclarar los criterios para la autoría antes de comenzar el trabajo.
- El último autor suele ser el autor *senior*, quien contribuye intelectualmente guiando el estudio y es el que toma la plena responsabilidad de la publicación.
- La revisión por pares es el mejor método para determinar si un artículo debe ser publicado, pero está propenso a errores y sesgos.
- El factor de impacto se basa en el número de citaciones de los artículos publicados en la revista en los dos últimos años, dividido por el número de documentos (citables) publicados por la revista en el mismo período de tiempo. Se estima que el 90% de este en una revista está constituido por el 50% de los artículos más citados. Asumir que todos los artículos de una revista son de similar calidad es erróneo. Comparar las revistas basándose en ese parámetro no siempre es correcto.

## REFERENCIAS

- Mariette C, Piessen G, Robb WB. Publishing in surgery: how and why? *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(4):587-93.
- Schein M, Farndon JR, Fingerhut A. Why should a surgeon publish? *Br J Surg.* 2000;87(1):3-5.
- Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA.* 1997;277(11):927-34.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies]. *Rev Esp Salud Pública.* 2007;82(3):251-9.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Clin Oral Investig.* 2003;7(1):2-7.
- Gasparyan AY, Aivazyan L, Kitash GD. Authorship problems in scholarly journals: considerations for authors, peer reviewers and editors. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):277-84.
- Baskin PK, Gross RA. Honorary and ghost authorship. *BMJ.* 2011;d6223.
- Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med.* 2007;4(1):e19.
- Borrie P, Schotsmans P, Dierickx K. Author, contributor or just a signer? A quantitative analysis of authorship trends in the field of bioethics. *Bioethics.* 2006;20(4):213-20.
- Kovacs J. Response to the commentaries of Melissa S Anderson and Murray J Dyck. *J Med Ethics.* 2013;39(8):515-6.
- Petroianu A. Technique. Distribution of authorship in a scientific work. *Arq Bras Cir Dig Mar* 2012;25(1):60-64.
- Emerson GB, Warne WJ, Wolf FM, Heckman JD, Brand RA, Leopold SS. Testing for the presence of positive-outcome bias in peer review: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(21):1934-9.
- Laitman CJ, Rikkers LF. Politics in surgical publishing. *Br J Surg.* 2000;87(10):1284-6.
- Guillou PJ, Earnshaw JJ. Dealing with the rejected article. *Br J Surg.* 2000;87(12):1603-4.
- Wislar JS, Flanagan A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. *BMJ.* 2011;343:d6128-d6128.
- Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109:17028-17033.
- Steen RG. Retractions in the scientific literature: do authors deliberately commit research fraud? *J Med Ethics.* 2011;37:113-117.
- Farrokhyar F, Karanicolas PJ, Thoma A, et al. Randomized controlled trials of surgical interventions. *Ann Surg.* 2010;251(3):409-416.
- Galvis OB. Factor de impacto Impact factor. *Rev Col Gastroenterol.* 2006;21 (1)(c):57-61.
- Neuberger J, Counsell C. Impact factors: uses and abuses. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(3):209-11.
- Kurmis AP. Understanding the limitations of the journal impact factor. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(12):2449-54.
- Albert T, Wager E. How to handle authorship disputes: a guide for new researchers. The COPE Report, 2003.
- Rahbari NN, Diener MK, Fischer L, et al. A concept for trial institutions focussing on randomised controlled trials in surgery. *Trials.* 2008;9:3.
- Greenhalgh T. *How to Read a Paper: The basics of evidence-based medicine.* Malden, MA: BMJ Book/Blackwell; 2003.
- Baxter NN, Bleier JI, Champagne BJ, Moloo H. Canadian Association of General Surgeons, the American College of Surgeons, the Canadian Society of Colorectal Surgeons and the American Society of Colorectal Surgeons evidence-based reviews in surgery-colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(4):553-5.

## SECCIÓN III

### La Cirugía Basada en la Evidencia

*“El auténtico conocimiento es conocer la extensión de la propia ignorancia.”*

**Confucio**

#### **¿Qué es la Medicina Basada en la Evidencia y cuáles son sus alcances?**

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE), término acuñado por Gordon Guyatt en 1990, introdujo un cambio en el paradigma del ejercicio de la medicina: las decisiones deben corresponderse con un uso racional, explícito, juicioso y actualizado de los mejores datos objetivos aplicados al tratamiento de cada paciente. La práctica de la MBE incluye 5 pasos críticos: definir el problema; buscar la evidencia; revisar críticamente la literatura; aplicar los resultados y finalmente auditarlos. Desde el año 2000 se utiliza una concepción más moderna que incluye “la integración de la mejor evidencia de la investigación con la experiencia clínica y los valores del paciente”.<sup>1</sup> El primer componente (la evidencia) hace referencia a la epidemiología clínica, que implica la aplicación de hallazgos poblacionales a un paciente en particular. El segundo componente (la experiencia clínica) hace referencia a la inferencia poblacional partiendo de

observado en un paciente. El tercer componente (el contexto) hace referencia a las variables (raciales, sociales, personales, etc.) que hacen de cada paciente un caso único.

#### **¿Cuál es la situación de la Cirugía Basada en la Evidencia?**

En 1996, un editorial titulado “Surgical research or comic opera: Questions, but few answers” criticó enérgicamente a la comunidad quirúrgica por la baja producción de estudios controlados aleatorizados (ECA).<sup>2</sup> Si bien desde entonces ha habido un aumento, los ECA representan solo el 3,4% de todos los artículos referidos a cirugía. De acuerdo con una revisión sistemática,<sup>3</sup> solo el 40% de los estudios quirúrgicos podrían haber sido evaluados por un ECA. Esto podría explicarse por dos razones. En primer lugar, muchas de las preguntas de investigación no se responden con este tipo de diseño (por ejemplo, para responder a: ¿la metástasis ganglionar se asocia a recidiva local?, no se puede manipular qué paciente tiene o no metástasis). Como se verá en la sección IV, es el tipo de pregunta de investigación el que define el mejor diseño del estudio. En segundo lugar, los

ECA implican una mayor complejidad de implementación (tiempo, costo, etc.). Esto limita su aplicación en todas las áreas de la medicina. En cirugía, además, existen las siguientes barreras adicionales.

**La preferencia del cirujano:** esta ha sido identificada como una de las principales barreras. Por ejemplo, en el estudio *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Cancer Cooperative Group (NSABP)*, la razón por la cual solo el 27% de los cirujanos incluyó a todos sus pacientes fue la oposición a la asignación al azar. Probablemente esto se deba más a una razón “cultural”, ya que se asume que existía un desconocimiento sobre cuál es el mejor tratamiento (principio de equipoise).

**La “complejidad” de la cirugía:** a diferencia de lo que podría representar la administración de un determinado fármaco, la intervención quirúrgica consiste en una variedad de componentes que no pueden ser separados. Esto hace que en los resultados influyan en las características del cirujano (habilidad quirúrgica, toma de decisiones, preferencias y experiencia), y la de los otros miembros del equipo quirúrgico (anestesiólogos, enfermeras, instrumentadoras), así como también el manejo preoperatorio y posoperatorio. A menudo esta complejidad recibe un reconocimiento limitado en el diseño de las evaluaciones quirúrgicas.

**La curva de aprendizaje:** es otro aspecto, y específico, de la investigación quirúrgica. Existen dos opciones para aminorar su impacto: limitar el procedimiento a cirujanos con experiencia (evaluado por ejemplo por la cantidad de casos realizados y videos no editados como fue el caso del estudio CLASSIC) o la adopción de un diseño basado en la preferencia/experiencia del cirujano.

**El cegamiento:** es un recurso metodológico clave para disminuir los sesgos de información (véase más adelante). Una revisión sistemática de 250 ECA halló una diferencia significativa (17%) en la magnitud del efecto estimado del tratamiento entre los ensayos realizados con “doble ciego”, en comparación con aquellos que no lo hicieron.<sup>4</sup> Idealmente deberían cegarse todos los involucrados en el estudio (investigadores, evaluadores, pacientes, estadígrafos) y detallarse cómo y quién fue cegado en lugar de emplear los términos “simple”, “doble” o “triple” ciego. Entre los factores limitantes para efectuar un cegamiento en cirugía se encuentra la característica cicatriz. Esto ha sido “cegado” cubriendo las incisiones con iguales medidas de apósitos. Un ejemplo es el estudio donde se comparó la sigmoidectomía por diverticulitis por vía laparoscópica y abierta, en el cual el tiempo de internación fue similar y la diferencia en el dolor posoperatorio fue mínima.<sup>5</sup>

**La falta de clara definición de los eventos:** este aspecto dificulta la reproducibilidad y la comparación de los resultados. Una revisión sistemática encontró 56 definiciones distintas de “dehiscencia anastomótica.” Existen diversas propuestas para estandarizar

definiciones, como por ejemplo la del International Study Group of Rectal Cancer,<sup>7</sup> consenso sobre definición y severidad de dehiscencia anastomótica.

**La implementación del placebo:** en cirugía, el placebo representa una “cirugía falsa” (*shamsurgery*), cuya implementación incluye una anestesia y la realización de algún tipo de intervención o herida. Si bien existen muchos reparos éticos, esta práctica aún se halla vigente. En diciembre de 2013 se publicó un trabajo en el *NEJM* sobre 146 de pacientes en los que se comparó la menisectomía artroscópica con cirugía falsa sin evidenciar diferencias. Hasta la fecha se conocen cerca de 16 estudios controlados con cirugías falsas y en ninguno la cirugía real fue superior a la falsa. Un ejemplo es el estudio SHAPE,<sup>8</sup> en el que 190 pacientes fueron sometidos a la colocación laparoscópica de un dispositivo diseñado para alterar la función gástrica normal, y en cual el estimulador solo se activó en un solo grupo. A los 12 meses, la pérdida de peso fue prácticamente la misma en ambos grupos (control: 11,7%, tratamiento: 11,8%). Del mismo modo, un estudio controlado por simulación de la lisis de las adherencias laparoscópicas en el tratamiento del dolor pélvico tampoco mostró diferencias.<sup>9</sup>

### ¿Cómo han evolucionado los estudios aleatorizados en cirugía?

Un estudio publicado en 2013<sup>10</sup> concluyó que: 1) entre 1999 y 2009 se produjo un incremento absoluto del 50%; 2) la calidad mejoró con un aumento significativo de los ECA con bajos sesgos; 3) que existe una marcada diferencia en la calidad y cantidad de ECA entre las regiones. Si bien hubo un aumento en América del Sur, esta región es la de menor contribución a nivel global. Estados Unidos se mantiene al tope de los países (delante de China (9%), el Reino Unido (9%) Italia (8%), Alemania (8%) y Japón (6%), pero ha experimentado disminución relativa (de 22% al 12%). Esto se ha atribuido a la alta carga regulatoria y los altos costos de seguros de litigio y la escasez de estudios colaborativos.<sup>11</sup> En Europa se han implementado estrategias para mejorar la situación. En el Reino Unido, por ejemplo, existen muchos centros dedicados al desarrollo de ECA como el Balliol Collaboration.<sup>12</sup> En Alemania, a fin de optimizar la colaboración y la financiación, se ha adoptado un abordaje centralizado para los ensayos quirúrgicos a través de un centro nacional único.

### Revisión sistemática y metanálisis: ¿cuáles son sus ventajas y limitaciones?

La posibilidad de los cirujanos de informarse adecuadamente está limitada no solo por la creciente cantidad de información publicada sino también, en algunos casos, por los resultados discordantes de los estudios. En este escenario, una fuente de evidencia

importante son las "revisiones" que sintetizan y actualizan la información científica. No obstante, como cualquier publicación científica, estas deben ser evaluadas críticamente para determinar su validez.

Existen dos tipos de revisiones: las narrativas y las sistemáticas.

**Revisiones narrativas:** son aquellas que revisan un tema de forma exhaustiva, generalmente por un experto en él, **sin una metodología específica**. Típicamente, se abordan muchos aspectos: epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.<sup>13</sup>

**Revisiones sistemáticas:** son aquellas que resumen y analizan la evidencia respecto de una pregunta específica en forma estructurada, explícita y sistemática. Típicamente, se explicita el método utilizado para encontrar, seleccionar, analizar y sintetizar la evidencia presentada. Existen 2 tipos de revisiones sistemáticas: las cualitativas (cuando se presenta la evidencia en forma descriptiva, sin análisis estadístico) y las cuantitativas o metanálisis (cuando, mediante el uso de técnicas estadísticas, se combinan cuantitativamente los resultados en un solo estimador puntual). El metanálisis es un proceso cuantitativo utilizado para integrar y resumir los resultados de los múltiples estudios, con el propósito de obtener una estadística de resumen que represente el efecto de la intervención. Esto es particularmente útil cuando se intenta reconciliar evidencias contradictorias.

Si bien las revisiones sistemáticas son consideradas el nivel más alto en la pirámide de evidencia (Fig. 1), por ser estudios secundarios dependen de la calidad de los estudios primarios y de los potenciales sesgos introducidos durante la búsqueda, selección, análisis y síntesis de la información. Otro aspecto importante es la heterogeneidad de los estudios analizados. Los resultados de los estudios primarios pueden variar por el azar o por la forma en la cual se llevó a cabo el estudio. Existen pruebas estadísticas para determinar la heterogeneidad: a mayor heterogeneidad, mayor probabilidad de que los resultados se deban a poblaciones, intervenciones o mediciones distintas. Al integrar estos resultados en un metanálisis se pierde validez.<sup>13</sup>

### ¿Qué es la Colaboración Cochrane?

Es una organización sin ánimo de lucro que reúne a un grupo de investigadores en más de 90 países que aplican un riguroso y sistemático proceso de revisión de las intervenciones. Recientemente también se han estudiado los resultados de estudios observacionales como las pruebas diagnósticas y cohortes. Los resultados de estas revisiones sistemáticas se publican en la Cochrane Library. Su nombre proviene de Archie Cochrane (1909-1988), un epidemiólogo británico que apoyó la creación y la organización

del Servicio de Salud británico. La Colaboración Cochrane se estructura en varias entidades, cada una de las cuales tiene responsabilidades y funciones específicas. Entre otras están el Collaborative Review Group (grupo de investigadores que se encargan de preparar y actualizar las revisiones sistemáticas) y el Methods Working Group, que asesora sobre la metodología por implementarse.

### ¿Qué lugar ocupan los Registros?

Los registros institucionales son el recurso más frecuentemente utilizado en nuestro medio para realizar investigaciones. Aun cuando la recolección de datos sea prospectiva, la pregunta que guía el estudio suele hacerse luego de producidos la exposición y el evento, por lo que se consideran diseños retrospectivos. En general, la evidencia obtenida se considera de bajo nivel (la monitorización oficial de las bases ha demostrado baja calidad de datos aun en centros de referencia). Una herramienta facilitadora es la Informática para la Investigación en Salud (*Clinical Research Informatics [CRI]*), que se ocupa de desarrollar, aplicar y evaluar soluciones informáticas para optimizar las tareas de la investigación en salud. Incluye desde sistemas para el muestreo aleatorio, estructuración de fichas, paquetes estadísticos, etc. hasta sistemas de escritura de artículos y de estructuración de citas bibliográficas. También se ocupa de evaluar la utilidad de las historias clínicas electrónicas para el desarrollo de la investigación clínica y cuáles son sus fortalezas y debilidades. Sobre todo, cómo contener los problemas generados por el uso de bases de datos secundarias para la investigación clínica y poder desarrollar estudios cuasiexperimentales de terreno real para evaluar el impacto poblacional de las intervenciones.

La creación de registros nacionales e internacionales permite disminuir tiempos y aumentar la generalización de los resultados. Ejemplos de estas colaboraciones internacionales son el *International Hernia Surgery Registry* (una base de datos prospectivos en la que participan más de 30 centros en los Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia) y el *European Registry for Abdominal Wall Hernias*.<sup>14</sup> En los Países Bajos se ha desarrollado un sistema de colaboración en el que los médicos de todas las universidades y hospitales docentes colaboran en estudios multidisciplinarios para condiciones específicas (p. ej., sobre pancreatitis, cáncer de páncreas, cirugía hepática, diverticulitis y otras enfermedades colorrectales).

En nuestro país, funciona desde 2010 el Registro Nacional de Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal (METHEPAR), cuyo objetivo es recolectar y analizar datos multicéntricos. El registro cuenta con la participación de 121 médicos de 74 centros de todo el país y tiene hasta la fecha 1618 pacientes

registrados. El registro se encuentra abierto a todos los que se quieran incorporar ([www.methepar.com.ar](http://www.methepar.com.ar)). Además, los centros participantes pueden ver y descargar los datos ingresados por ellos y acceder a las estadísticas globales del registro. Anualmente se realiza una auditoría externa para asegurar la calidad de los datos inscriptos. Un Comité Científico regula la actividad del registro y coordina las presentaciones y publicaciones científicas. Se realizan reuniones anuales con todos los integrantes a fin de coordinar las acciones futuras.

### ¿Cuál es el papel de los líderes de opinión? (La medicina basada en la eminencia)

Un líder de opinión médica es un experto clínico permanentemente actualizado que fomenta el aprendizaje y disfruta de compartir sus conocimientos. Su apoyo a la evidencia disponible influye fuertemente en la adopción de las recomendaciones, particularmente en el tradicional sistema jerárquico que generalmente se aplica en cirugía. Así se potencia el desarrollo de la “Medicina Basada en la Eminencia”, donde la transmisión maestro-estudiante (*apprenticeship*) se basa en que el maestro tiene todos los conocimientos y la habilidad y el alumno aprende mediante la observación y la emulación. Pero este sistema puede limitar la implementación de nuevos modelos y prácticas basadas en la evidencia científica. De tal manera, la traslación de conocimientos y la difusión de las guías de práctica se ven limitadas sin el apoyo de los líderes de opinión. Esto puede explicar, en parte, la lenta aceptación de la Cirugía Basada en la Evidencia en general y de los estudios aleatorizados en particular.

Si bien esa dependencia de los líderes parecería tener aspectos negativos, es de notar que considerando las limitaciones y sesgos que puede tener la evidencia en cirugía, la opinión de los buenos líderes puede ayudar a “adecuar” algunas recomendaciones que a veces no son totalmente generalizables. Dada la influencia que los líderes de opinión tienen en la implementación práctica de la evidencia, los cirujanos que desempeñan ese papel no solo deben cumplimentar los requisitos previamente detallados, sino que sus decisiones deben ser completamente ajenas a los conflictos de intereses.

### Niveles de evidencia y grados de recomendación

El tipo de diseño de los estudios de investigación hace que estos tengan diferentes probabilidades de incurrir en sesgos o errores sistemáticos que limiten su validez interna (véase Sección IV). Esto permite establecer una jerarquía piramidal (véase Fig. 1) sobre la cual se basan las “Recomendaciones”. Estas últimas, en general, se agrupan 5 categorías: muy recomendable (balance: beneficio > riesgo); menos

recomendable; no claro (no es posible recomendar); no recomendable (balance: beneficio < riesgo) y poca evidencia para emitir recomendación. Si bien las distintas organizaciones científicas generan sus guías basándose en estos criterios, existe una gran diversidad de letras y números que dificulta la interpretación en la práctica cotidiana.

Asimismo, dichas clasificaciones tienen la limitación de no discriminar entre las posibles diferencias de calidad que existan entre dos estudios situados en el mismo nivel de evidencia científica cuando estos producen resultados contradictorios. Asimismo, puede darse el caso de que un estudio de menor gradación científica (estudio de cohorte bien diseñado) presente una mayor calidad y rigor en comparación con otro situado en un nivel superior (p. ej., estudio controlado aleatorizado con sesgos y limitaciones).

Recientemente se ha propuesto el sistema GRADE<sup>15</sup> (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*), que representa un nuevo enfoque para la elección de los resultados de interés y la calificación de su importancia considerando los valores y preferencias de los pacientes y la sociedad. En este sistema, los estudios controlados aleatorizados parten con la más alta evidencia y los observacionales con baja calidad, pero se consideran cinco factores que pueden bajar la calidad y tres que pueden elevarla (Tabla 10). Basándose en estos niveles, el costo-beneficio y la preferencia del paciente se establecen los 4 niveles de recomendaciones (fuertes y débiles, a favor y en contra). Otra característica importante es que jerarquiza los “outcomes” en críticos e importantes (no críticos) y que la evidencia se estima para cada uno de ellos en particular.

### ¿Variación, innovación o investigación?

En cirugía es frecuente la introducción de un pequeño “refinamiento” o nuevo “paso técnico” que permita adecuarse a una determinada situación o preferencia. Cuando un cambio implica un procedimiento nuevo, una modificación sustancial a un técnica estándar, o una nueva aplicación de una tecnología



Figura 1. Pirámide de evidencia clásica

**Tabla 10.** Factores que modifican el nivel de evidencia según el sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*)

Reducen el nivel de evidencia	Aumentan el nivel de evidencia
Riesgo de sesgos	Gran efecto
Inconsistencia	Efecto dosis-respuesta
Medición indirecta de PICO*	Todos los posibles confundidores reducirían el efecto
Imprecisión	
Sesgo de publicación	

ya establecida se lo considera una innovación.<sup>16</sup> La falta de una clara diferenciación entre variante, innovación e investigación ha llevado a que cambios quirúrgicos significativos (incluso involucrando la utilización de nuevos dispositivos) se consideren meras modificaciones y queden fuera del marco regulatorio de las investigaciones desarrollado para la protección de los pacientes. Así, numerosas innovaciones fueron introducidas con la presentación de series de casos sin una especial revisión institucional (p. ej., la colecistectomía laparoscópica). Esta forma de implementación presenta una zona gris entre lo que es el perfeccionamiento de una técnica y un experimento, lo que fundamentalmente aumenta el riesgo de daño para los pacientes en las primeras fases de implementación.<sup>17</sup> Si bien la colecistectomía laparoscópica es actualmente el estándar, los accidentes ocurridos durante su etapa de desarrollo están bien documentados.

Esto es potencialmente muy peligroso ya que existe evidencia de que muchas innovaciones no muestran ventajas cuando son evaluadas en estudios controlados.<sup>18</sup> Sin embargo, en un escenario donde los ECA tienen las barreras mencionadas y las innovaciones suceden tan rápidamente, tampoco resulta práctico aspirar a ese nivel de evidencia. Como alternativa, Heidi Nelson, en un reciente editorial del *Annals of Surgery*,<sup>19</sup> propone considerar dos escenarios diferentes basados en 3 factores clave: la magnitud del efecto, el diseño del estudio y la minimización del sesgo de selección. De esta manera, en situaciones que implican alta morbimortalidad, y/o la nueva intervención tenga alto impacto o costo, las modificaciones se deberían remitir a un programa de evaluación tan riguroso como los empleados para drogas oncológicas (Fase 1: evalúa seguridad en un número pequeño de voluntarios, Fase 2: evalúa beneficio en un grupo pequeño de pacientes, Fase 3: estudios confirmatorios controlados con placebo o terapia estándar a gran escala sobre eficacia y seguridad). El otro escenario sería el de los avances con bajo riesgo y costo, donde sería suficiente utilizar registros prospectivos o estudios con diseños “antes y después” (en el que se implementa el cambio

de intervención en un determinado momento y se comparan los resultados de la intervención nueva y la previa). Si bien esto puede ser criticable desde el punto de vista metodológico, es una alternativa mucho más realizable y sería de gran importancia que se pudieran establecer normas y consenso al respecto.

#### ¿Cuáles son las razones para innovar?

La razón primaria para innovar es solucionar un problema o mejorar los resultados. Sin embargo, las innovaciones también pueden estar motivadas por el incentivo de publicar o presentar nuevos enfoques y la necesidad de atraer nuevas referencias de pacientes.<sup>20</sup> De acuerdo con C. Wilson,<sup>21</sup> los factores que más influyen en la adopción de una nueva tecnología son la demanda del paciente, la facilidad de aprendizaje por parte del cirujano, la promoción agresiva de las empresas y el beneficio percibido por cada una de las partes interesadas. Un ejemplo de esto es el uso de la cirugía robótica en los Estados Unidos, que se ha incrementado un 400% en los últimos 4 años a pesar de que, si bien existen algunas evidencias de ventajas puntuales, uno de los más grandes análisis comparativos de la eficacia concluyó que la ventaja de la cirugía robótica “no está probada sino es solo potencial” y todavía se está a la espera de resultados a largo plazo de estudios controlados.<sup>22</sup>

#### ¿Cómo se regulan las innovaciones?

La evaluación de un fármaco a lo largo de sus fases de desarrollo está bien caracterizada y regulada en la mayoría de los países. Si bien existen requisitos reglamentarios para aprobar nuevos dispositivos quirúrgicos, estos no son tan claros ni exigentes. Si un dispositivo es sustancialmente similar a otro ya aprobado se puede incluir en un sistema de aprobación “fast track”, aun cuando haya un nivel bajo de evidencia o eficacia. Por ejemplo, los dispositivos de ablación por radiofrecuencia, que se utilizan para tratar tumores del hígado, fueron aprobados para su uso con la sola demostración de que podrían producir destrucción del parénquima hepático y del

tejido tumoral. De hecho, no hubo ningún requisito para demostrar, que al aplicarla, esta técnica era tan eficaz en cuanto a la curación como el preexistente estándar de la práctica, es decir, la resección quirúrgica. Por otra parte, la introducción de un procedimiento quirúrgico innovador no se integra a un marco regulatorio a menos que los innovadores opten por introducir el procedimiento en forma de un estudio de investigación.

Si bien en las instituciones líderes, los ateneos de morbilidad han sido sugeridos como cierta forma de control y crítica de las innovaciones, estos se realizan luego de los procedimientos y no en todos los casos.<sup>23</sup> En los últimos años se han presentado algunas propuestas oficiales para mejorar esta situación. El American College of Surgeons publica guías formuladas por el Committee on Emerging Surgical Technologies and Education (CESTE).<sup>24</sup> Estos principios exigen un temprano y continuado control del protocolo por un Comité de Revisión Institucional (IRB), una descripción completa del procedimiento y un consentimiento informado del paciente. Por su parte, la Society of University Surgeons<sup>18</sup> admite que algunas innovaciones puedan no cumplimentar la definición de la investigación (por lo que estarían exentas de la aprobación de IRB), pero exige la supervisión de un Comité de Innovaciones Quirúrgicas. Al igual que un IRB, este comité debe evaluar los méritos relativos y las consecuencias adversas potenciales de la innovación, y defender la ética y las normas de seguridad del paciente. Cuando considera que una innovación debe ser objeto de una evaluación más rigurosa o que los resultados deben ser informados públicamente, solicitará la aprobación del IRB. El Comité de Innovaciones Quirúrgicas debe ser nombrado por un líder responsable de la institución y

debe proporcionar informes escritos periódicos. De acuerdo con la Advancing Ethical Research Conference 2013, actualmente solo el 23% de las instituciones europeas cuentan con este tipo de comité. Por su parte, en 2009, el Balliol College de Oxford elaboró la propuesta conocida como IDEAL (*Innovation, Development, Exploration, Assessment and Long Term Follow-up*) (<http://www.ideal-collaboration.net/>). Estas se diferencian por el nivel de refinamiento de la nueva técnica, la necesidad de un consentimiento ético, el número de pacientes en quienes se está llevando a cabo, y el número y las características de los cirujanos que lo utilizan (Tabla 11). Una gran diferencia con el desarrollo de fármacos es que permite modificaciones de la técnica en evaluación.

#### Conceptos destacados

- La medicina basada en la evidencia puede definirse como “la integración de la mejor evidencia de la investigación con la experiencia clínica y los valores del paciente”. Con este concepto actual, la importancia de la jerarquía de los métodos de investigación se considera junto a los valores del paciente y el juicio del médico.
- La práctica de la MBE incluye 5 pasos críticos: definir el problema, buscar la evidencia, revisar críticamente la literatura, aplicar los resultados y finalmente auditarlos.
- Entre las barreras propias para los ECA en cirugía están la preferencia del cirujano, la curva de aprendizaje, la dificultad del cegamiento, la falta de clara definición de los eventos y la dificultad de implementar el placebo (cirugía falsa).
- Las revisiones sistemáticas representan el más alto nivel de evidencia pero deben ser realizadas

**Tabla 11.** Etapas del desarrollo de la innovación quirúrgica. IDEAL (*Innovation, Development, Exploration, Assessment, and Long Term Follow-up*)

Etapa 0 y 1 (Innovación)	La etapa 0 es el trabajo prehumano y el desarrollo inicial, y la etapa 1 se refiere al momento en el que es utilizado por primera vez en un paciente. En esta etapa, la seguridad y la prueba de la innovación en seres humanos son los objetivos principales
Etapa 2A (Desarrollo)	Los detalles técnicos de la operación y el equipo han mejorado pero no han sido completamente resueltos. La tecnología es considerada por los pocos cirujanos que la llevan a cabo, aunque es todavía experimental
Etapa 2B (Exploración)	Muchos detalles técnicos de la operación ya se han perfeccionado y se progresa en la curva de aprendizaje ampliando las indicaciones, especialmente si la habilidad técnica necesaria es modesta y el potencial de aumento de reembolso es fuerte (aunque su superioridad todavía no se ha demostrado formalmente). Sin embargo, la evidencia es suficiente para considerarla segura. En un entorno competitivo, los hospitales no quieren perder clientes potenciales, pero no hay ningún contexto normativo
Etapa 3 (Evaluación)	El procedimiento es parte de las prácticas de muchos de cirujanos y los pacientes son ampliamente conscientes del nuevo procedimiento, comienzan a exigirlo y ya no se percibe como experimental
Etapa 4 (Implementación y seguimiento a largo plazo)	El procedimiento se hace en forma rutinaria y puede o no convertirse en el estándar de la práctica. Esta etapa permite a los cirujanos monitorizar los resultados a largo plazo o de poca frecuencia y para evaluar si la tecnología induce un cambio en las indicaciones de la operación.*

\* Por ejemplo, después de la introducción de la introducción de la colecistectomía laparoscópica, en Canadá, el número de pacientes operados por litiasis se incrementó.

con las precauciones necesarias para reducir la posibilidad de sesgo durante su realización.

- Las organizaciones utilizan varios sistemas de calificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Sus diferencias y las deficiencias los llevan a ser confusos. El GRADE es un enfoque que tiene en cuenta el diseño del estudio, la calidad de los estudios y la consistencia para determinar la calidad de la evidencia para cada resultado.
- Los líderes de opinión influyen fuertemente en la adopción de las recomendaciones, particularmente en el tradicional sistema jerárquico que se aplica en cirugía. Así se potencia el desarrollo de la "Medicina Basada en la Eminencia". Si

bien pueden limitar la implementación de nueva prácticas basadas en la evidencia científica, considerando las limitaciones y sesgos que puede tener la evidencia en cirugía, la opinión de los buenos líderes puede ayudar a "ajustar" algunas recomendaciones que a veces no son totalmente generalizables.

- La innovación es un procedimiento nuevo, una modificación sustancial a un técnica estándar, o una nueva aplicación de una tecnología ya establecida. Debe ejecutarse con una temprana y continuada revisión por una Comisión de Revisión Institucional (IRB), una descripción completa del procedimiento y un consentimiento informado del paciente.

## REFERENCIAS

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
- Horton R. Surgical research or comic opera: Questions, but few answers. *Lancet*. 1996;347:984-5.
- Young JM, Solomon MJ. Improving the evidence base in surgery: sources of bias in surgical studies. *ANZ J Surg*. 2003;73(7):504-6.
- Cook JA. The challenges faced in the design, conduct and analysis of surgical randomised controlled trials. *Trials*. 2009;10:9.
- Gervaz P, Inan I, Perneger T, Schiffer E, Morel P. A prospective, randomized, single-blind comparison of laparoscopic versus open sigmoid colectomy for diverticulitis. *Ann Surg*. 2010;252(1):3-8.
- Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess*. 2001;5:1-194.
- Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339-51.
- Shikora SA, Bergenstal R, Bessler M, et al. Implantable gastric stimulation for the treatment of clinically severe obesity: results of the SHAPE trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:31-7.
- Swank DJ, Swank-Bordewijk SCG, Hop WCJ, et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: A blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*. 2003;361:1247-51.
- Ahmed Ali U, van der Sluis PC, Issa Y, et al. Trends in worldwide volume and methodological quality of surgical randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2013;258(2):199-207.
- Mathis KL, Nelson H. Randomized Controlled Trials in Surgical Oncology: Where Do We Stand? *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21:449-66.
- McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374(9695):1105-12.
- Letelier LM, Manríquez JJ RG. Revisión sistemática y meta-análisis: ¿son la mejor evidencia? *Bol LA Esc Med*. 2005;30(37-40).
- Muysoms F, Campanelli G, Champault GG, et al. EuraHS: the development of an international online platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2012;16:239-50.
- Atkins D, Briss P a, Eccles M, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res*. 2005;5(1):25.
- Reitsma AM, Moreno JD. Ethical regulations for innovative surgery: the last frontier? *J Am Coll Surg*. 2002;194(6):792-801.
- McKneally MF, Daar AS. Introducing new technologies: protecting subjects of surgical innovation and research. *World J Surg*. 2003;27:930-4; discussion 934-935.
- Biffi WL, Spain DA, Reitsma AM, et al. Responsible development and application of surgical innovations: a position statement of the Society of University Surgeons. *J Am Coll Surg*. 2008;206(3):1204-9.
- Nelson H, Ballman K. Achieving the right volume of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2013;258(2):208-9.
- Cosgrove DM. The innovation imperative. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:839-42.
- Wilson CB. Adoption of new surgical technology. *BMJ*. 2006;332(7533):112-4.
- Cancer CP. Institute for clinical and economic review. 2009:1-133.
- Gibbs JN, Torrente JM, Newberger JD, Shah NP. *Summary of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act Drug and Device Provisions*. 2012:1-53.
- Statement on issues to be considered before new surgical technology is applied to the care of patients. Committee on Emerging Surgical Technology and Education, American College of Surgeons. *Bull Am Coll Surg*. 1995;80(9):46-7.

## SECCIÓN IV

### Aspectos metodológicos

En colaboración con Diego Giunta, Médico Clínico, Coordinador del Área de Investigación de Clínica Médica

*"La verdad no tiene nada que ver con la conclusión, y todo que ver con la metodología."*

**S. Molyneux**

El correcto desarrollo de una investigación exige la participación de metodólogos. En esta sección se

incluyen algunos aspectos prácticos que permiten mejorar el planeamiento básico de un trabajo científico y la lectura crítica.

### **El protocolo: ¿cuál es la pregunta?**

El protocolo es el plan escrito que establece la estructura de un proyecto de investigación permitiendo organizarlo de forma lógica, enfocada y eficiente.<sup>1</sup>

Sus componentes se detallan en la tabla 12. Un elemento clave inicial es la pregunta de investigación. Esta debe ser factible, interesante, novedosa, ética y relevante (acrónimo FINER). Tener una pregunta clara y explícitamente escrita le permite al grupo en general y al investigador en particular mantener el foco durante la conducción, el análisis y la publicación de la investigación. Para esto es útil utilizar el acrónimo PICO (Tabla 13). La pregunta puede surgir de la experiencia del investigador, de nuevas ideas o nuevas aproximaciones a problemas o estudios previos, de la creatividad propia para asociar distintas observaciones o de la evaluación crítica de la literatura. Las preguntas de investigación pueden ser descriptivas (cuando el investigador intenta conocer los fenómenos que suceden) o analíticas (cuando se intenta comprender las razones o asociaciones de los fenómenos observados).

### ¿Cuál es el mejor diseño para responder a la pregunta?

Existen dos tipos de diseños: observacionales y experimentales. En un estudio observacional el investigador evalúa una población sin intervenir. En un estudio experimental, el investigador manipula la condición o grupo de asignación (hay una intervención). Cuando se comparan grupos con una asignación al azar de la intervención se habla de estudios controlados aleatorizados (ECA). En la tabla 14 se detallan las ventajas y desventajas de los dos tipos de diseños. Los ECA son mejores para hacer frente a los sesgos y confundidores ya que se toman medidas para que los grupos evaluados solo sean diferentes en la intervención recibida. Por estas razones es el diseño más fuerte para apoyar las relaciones de causa-efecto. Sin embargo, ningún

**Tabla 12.** Componente del protocolo de investigación

Componente	Propósito
Pregunta de investigación	¿Qué se buscar responder?
Antecedentes e importancia	¿Por qué esa pregunta es importante?
Diseño Desarrollo temporal Aproximación epidemiológica	¿Cómo está estructurado el estudio?
Sujetos de estudio Criterios de selección Diseño de muestreo	¿Quiénes son los sujetos y cómo serán seleccionados?
Variables Variables predictoras Variables confundidoras Outcome	¿Qué mediciones se realizarán?
Aspectos estadísticos Hipótesis Tamaño de la muestra Aproximación estadística	¿Cuántos pacientes y cómo se analizarán?

**Tabla 13.** Estructura de la pregunta de investigación

Elemento	Ejemplo
P (población)	En pacientes operados electivamente por vía laparoscópica...
I (intervención)	...la administración de mosapride...
C (comparación)	...en relación con el placebo...
O (outcome)	...reduce el íleo posoperatorio

**Tabla 14.** Ventajas y desventajas de los dos principales tipos de diseño

	Experimental Aleatorizado	Observacional
Eliminación de confundidores	X	
Minimización de sesgos	X	
Mayor generalización		X
Velocidad de realización		X
Reducción de costos		X
Mayor amplitud de preguntas		X

diseño es siempre mejor que otro: es la pregunta lo que define el abordaje de la investigación.<sup>1</sup> Por ejemplo, ante la pregunta: ¿Es la vía laparoscópica mejor que la laparotómica?, se requiere comparar 2 intervenciones y lo ideal es un ECA. Si la pregunta es: ¿La metástasis ganglionar se asocia a recidiva?, el diseño solo puede ser observacional.

Los diseños observacionales más frecuentes son los de cohorte (en los que la observación se hace en un grupo de sujetos seguidos a lo largo del tiempo) y los de "corte transversal" (en los que la observación se hace en una sola ocasión, aunque no siempre en el mismo momento calendario). Los estudios de cohorte, a su vez, pueden ser prospectivos (cuando el estudio comienza en el presente y sigue a los sujetos en el futuro) o retrospectivos o "de cohorte histórica" (cuando se analiza información recolectada en el pasado).<sup>1</sup> Dado a que al inicio del estudio de cohorte prospectivo se descarta que el evento de interés esté presente (a diferencia de los estudios transversales), este diseño es, de los observacionales, el más fuerte para apoyar la causalidad (p. ej., para determinar la relación entre metástasis ganglionar y supervivencia). Una desventaja importante de los estudios de cohorte prospectivos es el tiempo que demandan para llevar a cabo. Esto puede introducir sesgos debidos a los sujetos que se perdieron durante el seguimiento (sesgo de selección) o los cambios temporales (p. ej., la introducción de nuevos tratamientos) que pueden influir en los resultados. En los estudios de cohorte retrospectivos –dado que tanto la exposición como el evento ya han ocurrido cuando se lleva cabo el estudio–, la principal limitación es la falta de control de calidad de datos por parte del investigador.

#### **La generalización de los resultados: población blanco y muestra del estudio**

El objetivo de la investigación clínica es inferir desde los resultados de un estudio una "verdad" en una población "blanco". La población blanco está definida por las características clínicas y demográficas y

representa a un gran grupo de personas del mundo a las cuales los resultados serán generalizados (p. ej., adultos con cáncer colorrectal). Dado que es imposible estudiar todo un universo, se trabaja sobre "muestras" de este. La muestra del estudio es un subgrupo de la población accesible definido geográfica y temporalmente que participa en el estudio (p. ej., adultos con cáncer colorrectal atendidos en un hospital en determinado período). Para definir la población estudiada se establecen criterios de inclusión (que definen las características principales) y los de exclusión (para indicar a los sujetos que no serían adecuados para la investigación porque tienen características que pueden interferir con el seguimiento, calidad de datos o aceptabilidad de la aleatorización).<sup>1</sup>

Para una correcta inferencia es necesario que la muestra sea representativa de la población blanco y que los resultados obtenidos no estén equivocados, es decir que los resultados obtenidos en el estudio sean "válidos". Existe una validez interna (el grado en que se llegó a conclusiones correctas sobre lo que pasó en el estudio) y la validez externa o generalización (el grado en que esas conclusiones pueden ser correctamente aplicadas a los sujetos y eventos fuera del estudio).<sup>1</sup> La validez interna depende del diseño y la realización del estudio y sin ella no hay validez externa. En cirugía, la validez externa puede estar comprometida por el escenario en el que se realizan las intervenciones. Por ejemplo, los cirujanos participantes en ECA suelen tener una gran experiencia, formación académica, y desempeñarse en instituciones de alta complejidad. Los resultados obtenidos fuera de este contexto pueden no ser similares.

#### **¿Cuáles son las amenazas a la validez?**

Ningún estudio está libre de los errores que pueden darse en su diseño o en su implementación, y afectar la validez externa y/o interna<sup>1</sup> (Fig. 2). Existen tres tipos de "amenazas" a la validez: el error aleatorio, el error sistemático o sesgo y los confundidores.

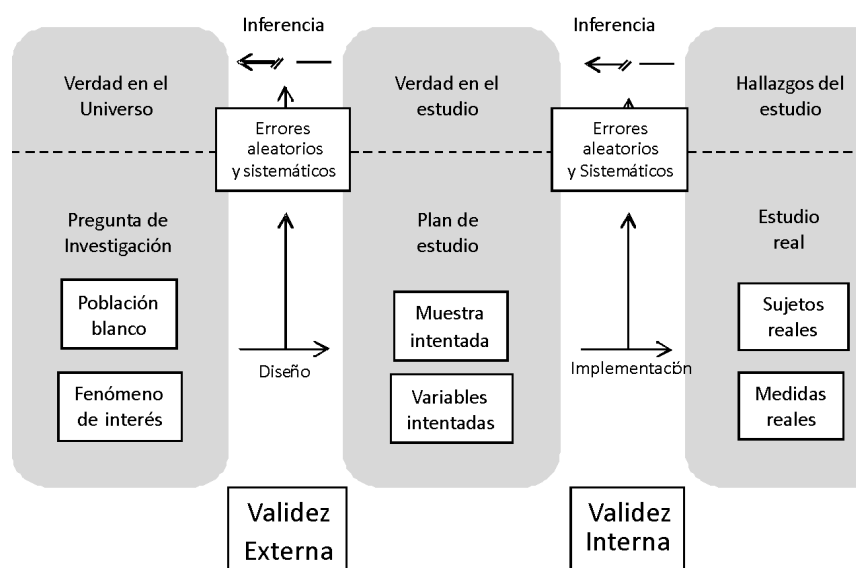


Figura 2. Población blanco, muestra del estudio y validez

**El error aleatorio** es el que se produce debido al azar. Todas las muestras de una población tienen cierta variabilidad que puede llevar a un resultado equivocado. Esta distorsión puede darse en ambas direcciones: por ejemplo, si la verdadera incidencia de recidiva local en pacientes con metástasis ganglionares fuera del 20%, una muestra de 100 pacientes podría demostrar exactamente ese porcentaje, pero más probablemente el valor sea 18, 19, 21 o 22. Incluso ocasionalmente podría contener valores de 12 o 28. La manera más simple de reducir la influencia del azar es aumentar el tamaño de la muestra. Este tema se retoma más adelante al desarrollar la prueba de hipótesis.

**El error sistemático (o sesgo)** se ha definido como cualquier error diferencial en el que se puede incurrir durante el diseño, conducción o análisis del estudio y que deriva en una conclusión errónea. El sesgo produce una estimación más baja o más alta que el valor real de la asociación que existe en la población blanco. A diferencia del error aleatorio, siempre influye en una sola dirección y el aumento del tamaño de la muestra no mejora la situación. La única manera de controlar los sesgos es realizar un buen diseño para minimizarlos o dar información adecuada en relación con ellos.<sup>1</sup> Se han caracterizado más de 70 tipos de sesgo,<sup>2</sup> que pueden agruparse en sesgos de selección y sesgos de información.

**Sesgos de selección:** se producen cuando los individuos pertenecientes a los grupos de estudio no reflejan las características de la población de la que proceden. Esto puede ocurrir durante la inclusión o exclusión de los casos (sesgo de inclusión y exclusión, respectivamente) o el seguimiento (sesgo de pérdida). El sesgo de inclusión se da cuando la probabilidad de que un sujeto se incluya en un estudio está ligada a alguno de los factores por estudiar. El sesgo

de pérdida se da cuando la probabilidad de que los sujetos abandonen el estudio no es igual en los dos grupos. Por ejemplo, supongamos que estamos estudiando dos intervenciones y en ambos grupos se pierde el mismo porcentaje, pero en uno tienden a perderse los que responden y en el otro los que no responden. Aunque el porcentaje de respuesta sea el mismo, en realidad la intervención más eficaz es aquella en la que se pierden más los que responden que los que no. Para minimizar este último, el índice de seguimiento debe ser mayor del 95%. Asimismo, la población perdida debería ser caracterizada y comparada con la seguida. También pueden considerarse el análisis por el "peor" y el "mejor" escenario (todos los perdidos han tenido o no el evento).

**Sesgos de información:** se refiere a los errores que se introducen durante la recolección de la información, es decir la medición de la exposición, de los eventos u otras covariables. Pueden generarse a causa del sujeto de investigación, el investigador o la herramienta de medición. Por ejemplo, si el sujeto sabe que recibe una nueva medicación, su optimismo puede aumentar su percepción de mejoría. El investigador puede experimentar lo mismo y además tener intereses personales. La mejor manera de disminuir los sesgos de información es el cegamiento de todos los participantes incluidos los analistas de datos. Asimismo, las medidas más objetivas o "duras" (p. ej., la muerte) son menos influenciadas que las subjetivas o "blandas" (p. ej., el dolor). Un sesgo importante de este tipo es el "sesgo de recuerdo": los sujetos afectados suelen tener más presente algunos antecedentes. En consecuencia, el peso de ese factor pronóstico se ve falsamente incrementado (p. ej., la falsa asociación entre traumatismos testiculares y cáncer de testículo. Algo similar es el "sesgo por

información familiar” que se produce por el hecho de que las personas con determinada enfermedad son más frecuentemente informadas sobre familiares con esa condición que las personas no afectadas. Se estima que esto crea un incremento falso de hasta el 20% en la agregación familiar de los cánceres quirúrgicos más frecuentes.

**Los confundidores:** a diferencia de las dos amenazas anteriores, el efecto de los confundidores representa una asociación real. Para ser un confundidor, la variable tiene que estar asociada al factor de riesgo y relacionada en forma causal con el evento (Fig. 3). Por ejemplo, si al evaluar la asociación entre la laparoscopia (factor de riesgo) y la infección de herida (evento) la proporción de obesos es mayor en el grupo de laparoscopia que en el convencional, dado que la obesidad se asocia causalmente con la infección de herida, los resultados se verán alterados por el confundidor (la obesidad). Existen varias maneras de manejar los confundidores; la aleatorización es el mejor método ya que permite controlar (cuando la muestra es mayor de 200) confundidores tanto conocidos como desconocidos. Otras posibilidades son: la restricción (disminuye la generalización), el apareamiento (las variables utilizadas para aparear no pueden incluirse en el análisis), la estratificación y el análisis de subgrupos (permiten controlar por un confundidor único) y el análisis multivariado (permite controlar por el efecto de múltiples confundidores).

**¿Qué es una asociación causal?**

Si bien en medicina todas las asociaciones son potencialmente interesantes, las asociaciones causales son un tipo particular que tiene una utilidad directa en la práctica clínica diaria. Una asociación es causal cuando una variable es la causa y la otra es el efecto. Vale tener presente que en la vida real las relaciones causales son complejas e implican interacciones de

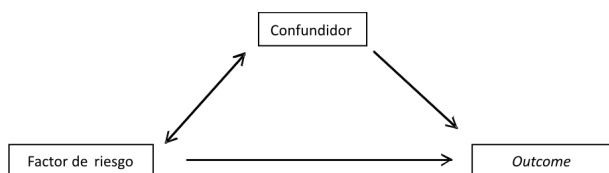


Figura 3. Relación entre factor de riesgo, confundidor y outcome

muchos factores. No cualquier asociación es causal y en muchos casos no es fácil diferenciar las verdaderas causas de los factores asociados de manera espuria o no causal (Tabla 15). En líneas generales, la causalidad se cumple con los postulados de Bradford y Hill: temporalidad (el efecto está presente antes que la causa), plausibilidad biológica, relación dosis-respuesta y coherencia con conocimiento actual.

**La prueba de hipótesis**

*“El hecho de que una idea es verdadera no significa que se pueda probar. Y solo porque una idea se pueda probar no significa que sea verdadero”*

J. Lehrer

**¿Qué son la hipótesis nula y la alternativa?**

La hipótesis es una versión de la pregunta de investigación que resume los principales elementos del estudio. Las hipótesis son necesarias cuando se utilizan pruebas de significación para comparar resultados entre grupos. Pueden ser simples y contener un solo predictor y *outcome* (el abordaje laparoscópico se asocia con un estadía más corta), o complejas e incluir dos predictores y un *outcome* (el abordaje laparoscópico y el mosapride se asocian con una estadía más corta) o más de un *outcome* (el abordaje laparoscópico y el mosapride se asocian con una estadía más corta y menos complicaciones respiratorias). Las hipótesis complejas no son fácilmente abordables con una sola prueba estadística.

Con fines estadísticos, la “hipótesis nula” afirma que no hay asociación entre la variable productora y el *outcome*, y la hipótesis alternativa, que hay asociación.

**Significación estadística: ¿qué son los errores tipo I y tipo II?**

Como un jurado, el investigador puede llegar a una conclusión errónea. Esto se produce por la variabilidad al azar que presenta la muestra de una población. Cuando esta variabilidad hace que la muestra estudiada no sea representativa, se produce un error inferencial (Tabla 16). El error tipo I (falso positivo)

Tabla 15. Causalidad: distintos tipos de asociaciones entre variables

Explicación	Tipo de asociación	¿Qué pasa realmente en la población?
Error aleatorio	Falsa	Beber café y el infarto de miocardio no están asociados
Error sistemático (sesgo)	Falsa	Beber café y el infarto de miocardio no están asociados
Confundidor	Real	Beber café está asociado a una tercera variable (p. ej., fumar) que causa infarto de miocardio
Efecto-causa	Real	El infarto de miocardio es una causa para beber café
Causa-efecto	Real	Beber café es una causa de infarto de miocardio

**Tabla 16.** Relación entre resultados en el estudio y la verdad del universo (prueba de hipótesis)

	Verdad (si todo el universo de pacientes fuera estudiado)	
	No existe diferencia	Existe diferencia
El estudio encuentra diferencia (rechaza la hipótesis nula)	Error tipo I o alfa (Falso positivo)	Correcto (Verdadero positivo)
El estudio NO encuentra diferencia (acepta la hipótesis nula)	Correcto (Verdadero negativo)	Error tipo II o beta (Falso negativo)

ocurre si un investigador rechaza la hipótesis nula (aceptando que hay una asociación cuando en la población no la hay). Sería como declarar culpable a un inocente. El error tipo II (falso negativo) ocurre al aceptar la hipótesis nula cuando no es verdad en la población. Sería como declarar inocente a un culpable. Dado que la estadística no proporciona seguridad sino probabilidad, estos errores nunca pueden ser completamente evitados. Lo que se puede reducir es su probabilidad aumentando el tamaño de la muestra, ya que a mayor número de casos lo que ocurre al azar no influye tanto.

En este escenario de incertidumbre, el investigador debe establecer la máxima chance de cometer un error I y un error II. La probabilidad de cometer un error I se denomina alfa<sup>1</sup> o nivel de significación. En general, su valor se establece en 0,05, lo que significa que el estudio tiene una chance máxima del 5% de rechazar erróneamente una hipótesis nula. Es decir, cuando el valor de  $p$  es menor de 0,05 asumo que la diferencia observada se debe a la variable en estudio y no al azar. Debe tenerse presente que siempre existe la probabilidad de que la diferencia sea por azar (no existen valores de  $p$  igual a 0). Si bien el valor de alfa 0,05 es el más utilizado, el nivel de 0,01 o menos se emplea cuando las decisiones sobre la base de la investigación son críticas (y el azar puede causar daño personal o financiero) o se realizan múltiples comparaciones.

La probabilidad de cometer un error tipo II generalmente se establece en 0,20 o 0,10, lo que significa que se acepta una chance de hasta el 20% o 10% de no detectar una asociación cuando realmente existe. Otra forma de expresar este concepto es con el “poder estadístico” que se calcula restando a 1 el valor de  $\beta$ . En este caso, el poder sería del 80% o 90%, respectivamente. Es decir, la prueba tiene una chance del 90% de encontrar la asociación que realmente existe (concepto semejante a la “sensibilidad”). El poder de una prueba debe ser considerado muy especialmente cuando los valores de  $p$  no resultan significativos, ya que en este caso se debe determinar si el tamaño de la muestra fue el suficiente para darle el poder necesario para detectar la diferencia buscada (este concepto se retoma más adelante).

### *El tamaño de muestra*

Un tamaño de muestra insuficiente puede conducir a no detectar diferencias reales. Asimismo, un tamaño excesivo puede atribuir significación estadística a diferencias clínicamente no relevantes (véase más adelante). Por estas razones, determinar anticipadamente cuántos pacientes deben ser incluidos en un estudio es un paso clave en la investigación. En el cálculo del tamaño de la muestra intervienen muchas variables de las cuales las más importantes son el error  $\alpha$ , el error  $\beta$  y el tamaño del efecto para detectar. Dado que los dos primeros son estándares (0,05 o 0,01 y 0,20 o 0,10, respectivamente), el tamaño del efecto es el más importante para considerar cuando se planifica una comparación.

### *El tamaño del efecto*

La mayoría de las series analíticas publicadas en nuestro medio buscan demostrar diferencias sin preestablecer el tamaño de la diferencia (tamaño del efecto). Esto es considerado un “error fatal” por los revisores de revistas indexadas ya que, como fue mencionado, el tamaño del efecto determina el tamaño de muestra para que la prueba estadística tenga el poder adecuado para detectarlo. Recordemos que un poder insuficiente invalida toda conclusión que hagamos sobre diferencias estadísticamente no significativas.

El tamaño del efecto para detectar se relaciona con su relevancia clínica: se busca la diferencia clínicamente importante que justifique un cambio de práctica teniendo en cuenta las ventajas y desventajas de ese cambio. Por estas razones, es una decisión “clínica” y no “estadística” (p. ej., *¿Qué reducción en el índice de infección de heridas justifica utilizar ciprofloxacina en lugar de gentamicina, considerando los costos y el desarrollo de la resistencia al fármaco?*). Para su estimación, el investigador debe partir de un valor de referencia. Este valor de referencia puede determinarse usando un grupo de pacientes, datos publicados, llevando a cabo un estudio piloto o por la opinión de expertos.

### ¿Diferencia estadísticamente significativa o diferencia clínicamente importante?

Cuando se realiza una comparación casi siempre se encuentra una diferencia. Esta puede ser clínicamente importante o no. A su vez esta diferencia puede ser estadísticamente significativa o no. Por ejemplo, si se analizan los índices de infección de herida comparando 100 pacientes que reciben aleatoriamente esquemas con gentamicina *versus* ciprofloxacina y los resultados son 12% y 8%, respectivamente, el valor de  $p$  es de 0,14. Si el mismo estudio se lleva a cabo con 200 pacientes, con los mismos resultados, el valor de  $p$  es de 0,03. En el primer caso la diferencia no fue estadísticamente significativa y en el segundo sí. En uno y otro caso, lo más importante es establecer si la diferencia (tamaño del efecto 12%-8%= 4%) es clínicamente importante. Otra conclusión que se desprende de este ejemplo, es que el valor de  $p$  no brinda información sobre el tamaño de efecto (un valor de  $p = 0,05$  no significa mayor ni menor diferencia que un valor  $< 0,00001$ ).

El escenario opuesto se presenta cuando se analizan muestras muy grandes que conducen a valores de  $p$  estadísticamente significativos en diferencias clínicamente irrelevantes. Esto se observa sobre todo en protocolos auspiciados por la industria farmacéutica.

### ¿Qué son los intervalos de confianza?

Como ha sido explicado, la seguridad de los resultados y su extrapolación, aun excluyendo los sesgos, están sujetos a cierto grado de incertidumbre debida al azar, que debe ser considerado antes de tomar una decisión. Por ejemplo, cuando se calcula el promedio de edad en varias muestras aleatorias de una misma población, se obtienen diferentes resultados. Este tipo de estimación se denomina "puntual" (es un solo valor: mediana, media, proporción, etc.). Dado que este tipo de estimación no brinda información sobre su variabilidad ni sobre el tamaño de la muestra, la información sobre la población blanco es limitada. Por el contrario, la "estimación de intervalo" provee un rango de valores alrededor de la estimación puntual que permite cuantificar la incertidumbre debida a la variación del muestreo. Ya que el intervalo de valores intenta contener el valor de la población con un cierto grado de confianza se denomina "intervalo de confianza" (IC).<sup>3</sup> Por ejemplo, con un IC del 95% se tiene una seguridad del 95% de que ese intervalo contiene el verdadero valor de la población (esto brinda una mejor descripción que el rango, el cual solo brinda los valores extremos que pueden ser excepciones en la población). Los IC 95% pueden estimarse para todas las estimaciones puntuales (promedio, mediana, proporciones, etc.).

### ¿Qué información adicional brindan los IC 95%?

Además de proporcionar los valores entre los que se encuentra el valor real de una estimación puntual, la amplitud del IC 95% indica el grado de precisión de la estimación realizada: cuanto más angosto, más preciso.<sup>4</sup> No es lo mismo concluir que el porcentaje de recidiva es del 10% con un IC del 95% de 9 a 11% que con IC del 95% del 3 al 22%. En el primer caso, existe una probabilidad del 95% de que el valor real en la población blanco esté entre valores con similares relevancias clínicas. En el segundo caso, el intervalo incluye valores que son clínicamente muy diferentes y por el estudio no es tan definitivo en sus conclusiones. Dado que depende fundamentalmente del tamaño de la muestra (a mayor tamaño de muestra, menor probabilidad de efecto del azar y menor amplitud del IC), el IC permite determinar si la muestra estudiada es suficiente para alcanzar una conclusión definitiva. En un artículo del Evidence-Based Surgery Working Group<sup>3</sup> se brinda un claro ejemplo de esta situación: la figura 4 muestra los resultados de 4 estudios hipotéticos para comparar la puntuación del dolor posoperatorio entre cirugía laparoscópica y abierta. El dolor fue evaluado por cada paciente utilizando una escala de 10 cm. Se consideró que la diferencia mínima clínicamente relevante era una diferencia promedio de 10 mm en la escala de dolor. La hipótesis nula consiste en que la diferencia en la puntuación del dolor entre la cirugía laparoscópica y la abierta es 0. Para cada estudio, el punto representa la diferencia de promedios (estimación puntual) y la línea representa el correspondiente IC del 95%. En los estudios 1 y 2, el IC 95% no pasa por el 0 y por lo tanto son "positivos" (estadísticamente significativos). Sin embargo, hay una diferencia: en el estudio 1 el límite inferior de

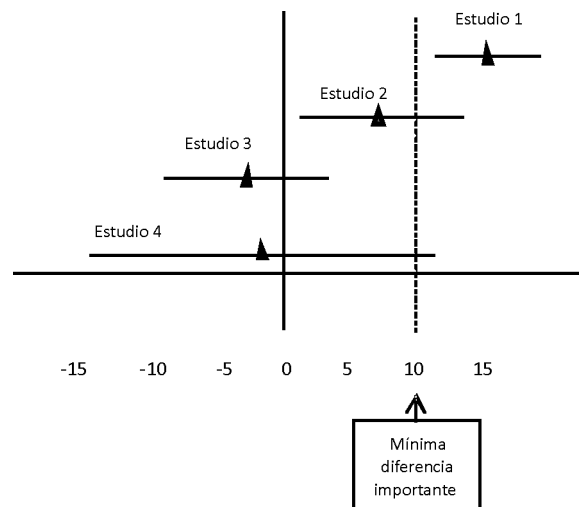


Figura 4. Intervalo de confianza y su relación con la significación clínica y la relevancia clínica (véanse detalles en el texto)

**Tabla 17.** Relación entre los resultados de las pruebas y la verdad

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	Verdadero diagnóstico
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)
Negativo	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)

los IC no alcanza el valor establecido como diferencia clínicamente relevante (10 mm). Esto significa que, aun el menor efecto posible supera los 10 mm y por lo tanto el tamaño de la muestra es suficiente para que el estudio pueda ser definitivo. Por el contrario, en el estudio 2, el IC incluye el valor del DCI y por lo tanto, aunque el estudio es estadísticamente significativo, el tamaño de la muestra no fue suficiente para producir resultados definitivos. En los estudios 3 y 4 el IC 95% incluye el valor 0. Cuando los resultados de un estudio son negativos (estadísticamente no significativos), el IC incluye el valor 0 y, por lo tanto, la hipótesis nula de no diferencia es aceptada. Sin embargo, aun en esta situación, el IC todavía proporciona información útil. Si el valor de la diferencia clínicamente relevante (10 mm) está fuera del límite superior del IC, el tamaño de la muestra es adecuado y el estudio puede considerarse negativo con resultados definitivos (Estudio 3). Por el contrario, si el valor de la diferencia clínicamente relevante está incluido dentro de los límites del IC (en este caso, el mejor valor posible supera los 10 mm), el estudio tuvo poco poder estadístico (“underpowered”) y, por lo tanto, los resultados no son concluyentes y requieren estudios con muestras de mayor tamaño (Estudio 4).

### **Pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad y valores predictivos**

Una buena prueba diagnóstica es la que ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos (Tabla 17). Esto depende fundamentalmente de su “validez” (grado en que una prueba mide lo que se supone que debe medir) y de su “seguridad” (capacidad de predecir la presencia o ausencia de enfermedad). La validez está **dada por la sensibilidad** y especificidad, y la seguridad por los valores predictivos positivo o negativo (Tabla 18).

**Sensibilidad:** es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad.

**Tabla 18.** Fórmulas de sensibilidad, especificidad y valores predictivos

Sensibilidad	$VP / VP+FN$
Especificidad	$VN/VN+FP$
Valor predictivo positivo	$VP/VP+FP$
Valor predictivo negativo	$VN/VN+FN$

**Especificidad:** es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.

**Valor predictivo positivo:** es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la prueba.

**Valor predictivo negativo:** es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

¿Cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo (sano)?: **la influencia de la prevalencia.**

Los valores de sensibilidad y especificidad son propiedades intrínsecas de la prueba diagnóstica que no proporcionan información relevante a la hora de tomar una decisión clínica ante un determinado resultado de la prueba. Por el contrario, los valores predictivos proporcionan la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo o sano, y esto depende de lo frecuente sea la enfermedad para diagnosticar en la población objeto de estudio. Cuando la prevalencia es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, así el valor predictivo negativo será mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico y se traducirá en un bajo valor predictivo positivo.<sup>5</sup> Por ejemplo, si una prueba tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 95,5% (si la prevalencia es del 0,2%), el valor predictivo positivo sería del 30% (solo un 30% de los sujetos con un resultado positivo en la prueba estarían realmente

afectados, y un 70% no presentarían la enfermedad). Si la prevalencia fuera del 29%, la predictibilidad de una prueba positiva sería de 99%, y la proporción de falsos positivos de solo un 1%. Por lo tanto, si la prevalencia es alta, un resultado positivo tiende a confirmar la presencia de la enfermedad, mientras que si la prevalencia es baja, un resultado positivo no permitirá afirmar su existencia.<sup>5</sup>

### **Aspectos éticos de la investigación clínica**

En colaboración con Rosa Pace y Karin Kopitowsky

Si bien la investigación en seres humanos ha estado siempre presente en la actividad médica desde que esta se concibe como tal, sus consideraciones éticas son relativamente recientes. Hasta fines del siglo XIX, la investigación siempre fue fortuita, no diseñada: es la investigación "per accidens". Un magnífico ejemplo quirúrgico de este tipo de observación "per accidens" fue el descrito por William Beaumont, cirujano militar norteamericano, quien observó y experimentó durante tres años con una gastrostomía accidental a raíz de una herida de arma de fuego en el cuerpo de Alexis St Martin y escribió un libro *Experiments and Observation on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion*. Por varias décadas, la constante fue utilizar como sujetos de investigación a personas de grupos vulnerables (pobres, prisioneros o niños). El punto de inflexión de la experimentación moderna surge cerca del año 1900 cuando comienza la investigación diseñada y empieza a tenerse en cuenta la voluntad del paciente. Luego de la Segunda Guerra Mundial surge el famoso código de Nuremberg, que incluye la autonomía como condición fundamental para participar en las investigaciones. En 1964, la Asociación Médica Mundial promulgó la *Declaración de Helsinki* sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la cual se considera como el documento más importante de la ética de la investigación en seres humanos. Este incorpora por primera vez la necesidad de uso de consentimiento informado y establece que el investigador tiene obligación de asegurar el bienestar del sujeto de investigación más allá de los intereses de la ciencia o la sociedad. Define también los grupos vulnerables y los limitados para el consentimiento informado. A pesar de esto, se continuaron investigaciones no éticas (la evolución natural de la sífilis), lo que motivó la formulación del Informe Belmont, que establece los tres pilares de la ética de la investigación: la Beneficencia, la Justicia y la Autonomía. En 1990 se creó la Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el registro de medicación para uso en seres humanos (ICH) con el propósito de mejorar la calidad de la investigación farmacológica, armonizar las técnicas y requerimientos, evitando la repetición de estudios

locales. En 1996 se crean las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos que describen las responsabilidades y expectativas de todos los participantes en la conducción y desarrollo de un ensayo clínico, incluidos los investigadores, monitores, patrocinadores (*sponsors*) y Comités de Ética. Todos estos códigos fueron construyendo una base conceptual y legal que cada país fue adoptando y los incorporó a su ordenamiento legal. En nuestro país, la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) fue pionera en la región.

### **Revisión ética de los protocolos de investigación**

La investigación en seres humanos no debe ser una actividad librada al arbitrio de un profesional o grupo de profesionales, sino una actividad fuertemente "controlada". Los Estados depositan esta misión de revisión y control en los Comités de Revisión Institucional (Institutional Review Board, IRB). Estos entes se encargan de proteger la integridad y seguridad de los participantes, desde el resguardo de sus datos personales hasta de su integridad física. Su trabajo tiene dos niveles de análisis y una instancia de monitorización. El análisis metodológico es el primer paso ya que una adecuada metodología es condición necesaria de cualquier protocolo de investigación. En esta etapa se evalúa el riesgo-beneficio con una especial mirada en la no maleficencia, el costo-beneficio, el diseño adecuado, el número de la muestra, la pertinencia de la investigación, los métodos de reclutamiento, el uso de placebo, los conflictos de interés, etc. El análisis posterior es específicamente ético y se vela por la correcta información a los sujetos de investigación, proceso que se lleva adelante con lo que se denomina consentimiento informado. Esta etapa se centra en el principio de autonomía (especialmente en las poblaciones vulnerables), que implica que debe existir una exhaustiva información así como la clara especificación de que el sujeto puede retirarse del estudio cuando desee sin consecuencias para su atención médica habitual. Una función de más reciente implementación es la de monitorizar el cumplimiento de lo expresado en el protocolo. Los investigadores deben informar efectos adversos, así como comprometerse a divulgar el resultado de sus investigaciones, aun cuando el resultado fuera negativo, evitando el sesgo de publicación.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires, desde el año 1984, estas funciones son realizadas por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación (CEPI). El CEPI está acreditado por el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires y cuenta además con un *FEDERAL WIDE ASSURANCE* para la protección de seres humanos en el registro de Comités ante el U. S. Department of Health and Human Services y el Office for Human Research

Protections. En la actualidad está integrado por 11 miembros (el número debe ser impar) incluyendo tres miembros externos a la Institución, 8 médicos, una bioquímica, un abogado y un lego (miembro no profesional). El CEPI sesiona durante 3 horas todas las semanas y evalúa alrededor de 250 proyectos por año, de los cuales un 70% son investigaciones sin patrocinio de la industria farmacéutica.

#### Conceptos destacados:

- La pregunta de investigación es la incertidumbre que el investigador quiere resolver. Debe ser factible, interesante, novedosa, ética y relevante (acrónimo FINER).
- Existen dos tipos de diseños: observacionales (no hay intervención) y experimentales. No siempre un tipo de diseño es mejor que otro: es la pregunta lo que define el abordaje de la investigación. En cirugía, los diseños observacio-

nales más frecuentes son los de cohorte y los de "corte transversal".

- El objetivo de la investigación clínica es inferir, a partir de los resultados de un estudio, una "verdad" en una población "blanco". Para una correcta inferencia es necesaria una "validez". La validez tiene tres amenazas: el azar, los sesgos y los confundidores.
- No cualquier asociación es causal y en muchos casos no es fácil diferenciar las verdaderas causas de los factores asociados de manera espuria o no causal.
- El error tipo I es el falso positivo y el error tipo II el falso negativo. Dado que la estadística no proporciona seguridad sino probabilidad, estos errores nunca pueden ser completamente evitados.
- Los índices de sensibilidad y especificidad son propiedades de la prueba diagnóstica. Por el contrario, los valores predictivos proporcionan la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo o sano, y depende de la prevalencia de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Hulley SB, Cummings SR. *Designing Clinical Trials*. tercera. 2007 by Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.
3. Cadeddu M, Farrokhyar F, Lewis C, Cornacchi S, Haines T, Thoma A. Users' Guide to the Surgical Literature. Understanding confidence intervals. *Can J Surg*. 2012;55(3):207-11.
4. Ciapponi A. ¿Significancia clínica o significancia estadística? Clinical significance or statistical significance? *Evidencia*. 2013;16(4):2-5.
5. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo de probabilidades: nociones básicas. *Cad Aten Primaria*. 2004;11:176-9.

## RESUMEN Y COMENTARIOS FINALES

*"As we know, there are known knowns; there are things we know we know. We also know there are known unknowns; that is to say we know there are some things we do not know. But there are also unknown unknowns - the ones we don't know we don't know."*

**Donald Rumsfeld**

La investigación es importante para el desarrollo intelectual, crítico y ético del cirujano. Es importante que la primera aproximación se haga durante el período de su formación. Conocer los aspectos básicos de la metodología no solo es necesario para la investigar sino para la interpretación crítica de las comunicaciones y publicaciones. Los estudios aleatorizados no son siempre necesarios ni posibles. En cirugía, su aplicación se ve más limitada que en las áreas clínicas por barreras como la preferencia del cirujano, la curva de aprendizaje, la dificultad el cegamiento, la falta de clara definición de los eventos y la dificultad de implementar el placebo. Si bien las revisiones sistemáticas representan el más alto nivel de evidencia, deben ser realizadas con las precauciones necesarias para reducir la posibilidad de sesgos. Los líderes de opinión influyen fuertemente en la

adopción de las recomendaciones y deben cumplir su rol con responsabilidad. Toda innovación debe ejecutarse con una temprana y continuada revisión por un Comisión de Revisión Institucional.

La frase de D. Rumsfeld, ex Secretario de Defensa de los Estados Unidos, describe la evolución de mi conocimiento sobre la investigación en cirugía a lo largo de los 2 años que me llevó el desarrollo de este Relato. Creo que también se adecua a lo experimentado por la mayoría de los lectores de este texto. Al comienzo, sabía que sabía algunas cosas y no sabía otras. Rápidamente me di cuenta de que no sabía que no sabía ciertas cosas: la lectura crítica y los diálogos con mis colaboradores y revisores críticos me hicieron descubrir que existían numerosos aspectos relevantes que yo desconocía. El desconocimiento sobre lo que no sabemos es lo que realmente impide mejorar. Probablemente, este texto no sea suficiente para formarse en investigación. Seguramente, una sola lectura de él sea insuficiente para comprender aspectos complejos de los cuales los cirujanos solemos estar ajenos. Sin embargo, si este Relato sirviera para que el lector reconozca la existencia y la importancia de los aspectos relacionados con

la investigación en cirugía, se vería cumplido su objetivo.

***Datos adicionales acerca de la encuesta***

La encuesta fue solicitada en forma escrita en el Congreso Argentino de Cirugía del año 2013 y en

forma electrónica utilizándose la base de la Sociedad Argentina de Coloproctología y la Asociación Argentina de Cirugía que cuenta con 7687 correos electrónicos, entre ellos los de 3580 socios activos (2943 MAAC). El despacho se efectuó en cuatro oportunidades (incluida en dos newsletters). Hasta mayo del 2014 se obtuvieron 289 respuestas.